



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOğUM, ÇOCUK SAğLIğI VE
HASTALIKLARI SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

**COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ
SIRASINDA NUTRİSYONEL RİKETS İNSİDANSI, KLİNİK
VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Büşra şAHİNER ALIşKANER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ
SIRASINDA NUTRİSYONEL RİKETS İNSİDANSI, KLİNİK
VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Büşra ŞAHİNER ÇALIŞKANER

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Melahat Melek OĞUZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2022

TEŞEKKÜR

Tüm uzmanlık eğitimim süresince, tanıdığım ilk günden tez danışmanım olduğu bu güne kadar her alanda desteğini esirgemeyen, akademik duruşunu saygıyla, kişiliğini ve karakterini minnetle örnek aldığım saygıdeğer hocam Sn. Doç. Dr. Melahat Melek Oğuz’a özel olarak saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu mesleği hayal ettiğim günden bugüne emek emek gelmemi sağlayan, elde ettiğim her başarıda en az benim kadar katkıları bulunan canım anne ve babama, önüme her zaman ışık tutarak benimle yürüyen sevgili ablalarım,

Tüm emeklerimin yakın şahidi, beni zorlu zamanların biteceğine inandıran; hayatımın ortağı canım eşime,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak mesleğime değer katan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Beraber çalışmaktan zevk aldığım, zorlu çalışma ortamımızı çekilir hale getiren, birbirimize kattığımız bilgi ve dostluğa ömür boyunca minnet duyacağım eşkıdemlerime,

Son olarak gösterdiği yolda yürümekten onur duyduğum, daima tuttuğu ışıktaki ilerleyeceğim ulu önderimiz Gazi Mustafa Kemal Atatürk’e sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. NUTRİSYONEL RİKETS	2
2.1.1. Nutrisyonel Riketsin Tarihçesi	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Rikets Türleri.....	6
2.1.4.1. Kalsiyopenik rikets	6
2.1.4.2. Fosfopenik rikets.....	7
2.1.5. Riketsin Fizyopatolojisi.....	7
2.1.6. Tanı.....	9
2.1.6.1. Anamnez	9
2.1.6.2. Fizik muayene ve klinik bulgular	10
2.1.6.3. Radyolojik bulgular	11
2.1.6.4. Laboratuvar bulguları	12
2.1.7. Nutrisyonel Riketsin Önlenmesi ve Tedavisi	13
2.1.7.1. Risk faktörlerinin belirlenmesi	14
2.1.7.2. Tedavi dozu.....	15
2.1.7.3. Tedavi yolu	15
2.1.7.4. Tedavi süresi	15
2.1.7.5. Tedavide verilen D vitamini formu	16
2.2. D VİTAMİNİ.....	16
2.2.1. Biyokimyasal Formülü	16

2.2.2. Ölçümü	17
2.2.3. Kaynakları	18
2.2.4. Biyokimyasal Mekanizmaları ve Metabolizması	18
2.3. KALSİYUM	20
2.3.1. Tanım.....	20
2.3.2. Fonksiyonu	20
2.3.3. Eksikliği.....	21
2.3.4. Diyet Önerileri-Besin Kaynakları.....	21
2.3.5. Hiperkalsemi ve Klinik Önemi.....	22
2.3.6. Hipokalsemi ve Klinik Önemi.....	23
2.3.7. Klinik Kullanımı.....	24
2.3.8. Toksisitesi.....	24
2.4. COVID-19 PANDEMİSİ.....	25
2.4.1. Coronavirüsler	25
2.4.2. COVID-19	25
2.4.3. Epidemiyoloji-Bulaş.....	25
2.4.4. Pandemi Süreci ve Kısıtlamalar	26
2.4.5. COVID Pandemisi ve Çocuklar	27
2.4.5.1. Çocuklarda COVID epidemiyolojisi	27
2.4.5.2. Çocuklarda COVID-19 seyri	27
2.4.5.3. Çocuklarda COVID-19 salgınının fiziksel etkileri	28
2.4.5.4. Çocuklarda COVID-19 salgınının psikososyal etkileri	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	33
4.1. OLGULARIN PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA DAĞILIMI, TÜM BAŞVURULAR İÇİNDEKİ YERİ.....	33
4.2. NUTRİSYONEL RİKETS TANISI ALAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	34
4.3. NUTRİSYONEL RİKETS OLGULARININ BAŞVURU SEBEPLERİ.....	36

4.4. NUTRİSYONEL RİKETS OLGULARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ	38
4.5. PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA TANI ALAN VAKALARIN D VİTAMİNİ PROFLAKSİSİ ALMA ÖYKÜLERİ.....	40
4.5.1. Olguların Uyruklarına Göre Proflaksi Alma Durumu	42
4.6. OLGULARIN PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA ANNE SÜTÜ ALMA DURUMLARI.....	43
4.7. OLGULARIN TANI ANINDA LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	43
4.7.1. D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi	43
4.7.2. Olguların Kalsiyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi	44
4.7.3. Olguların Fosfor Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	44
4.7.5. Olguların Parathormon Düzeylerinin Değerlendirilmesi	45
4.8. OLGULARIN TANI ANINDA SOL EL BİLEK GRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	47
4.9. OLGULARA VERİLEN D VİTAMİNİ TEDAVİ DOZU, SÜRESİ VE ŞEKLİ.....	48
4.10. OLGULARA PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA VERİLEN KALSİYUM TEDAVİLERİ	49
4.11. OLGULARIN PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA KONTROLE GELME DURUMLARI VE KONTROLE BAŞVURAN OLGULARIN BİYOKİMYASAL DÜZELME ZAMANI	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER.....	82
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU	82
Ek-2. HASTA TAKİP FORMU	86
9. ÖZGEÇMİŞ	88

SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)2D3	:	1,25 Dihidroksi Vitamin D
25OHD3	:	25 Hidroksi Vitamin D
ALP	:	Alkalen Fosfataz
ABD	:	Amerika Birleşik Devletleri
Ca	:	Kalsiyum
Cm	:	Santimetre
COVID-19	:	Coronavirus Infectious Disease-19
dl	:	Desilitre
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
FGF23	:	Fibroblast Büyüme Faktörü 23
Kg	:	Kilogram
KMD	:	Kemik Mineral Dansitesi
ml	:	Mililitre
Ng	:	Nanogram
NR	:	Nutrisyonel Rikets
P	:	Fosfor
Pg	:	Pikoogram
PTH	:	Parathormon
SARS-CoV-2	:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
T.C.	:	Türkiye Cumhuriyeti
U	:	Unite
Vb	:	Ve benzeri
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Nutrisyonel Rikets Gelişimi İçin Risk Faktörleri	6
Tablo 2.	Nutrisyonel Riketsin Klinik Bulguları	12
Tablo 3.	D Vitamini Düzeylerine Göre Laboratuvar Bulguları	13
Tablo 4.	Serum 25 Hidroksivitamin D Düzeylerine göre yeterlilik durumu.....	13
Tablo 5.	Günlük Kalsiyum Alımına Göre Yeterlilik Durumu	14
Tablo 6.	Hiperkalsemi nedenleri	22
Tablo 7.	Hipokalsemi nedenleri	23
Tablo 8.	COVID-19 İçin Ülke Çapında Uzun Süreli Kısıtlama Sürecinde Olası Sağlık Sorunları ve Çözüm Önerileri	29
Tablo 9.	Hastaların Pandemi Öncesi Ve Pandemi Sırasında Başvuru Nedenlerinin Dağılımı.....	37
Tablo 10.	Hastaların uyruklarına göre başvuru nedenlerinin dağılımı.....	38
Tablo 11.	Tüm olguların laboratuvar düzeyleri.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Endokondrial kemikleşme aşamaları	8
Şekil 2.	Ergokalsiferol (D2 vitamini)	16
Şekil 3.	Kolekalsiferol (D3 vitamini)	17
Şekil 4.	Nutrisyonel rikets tanılı olguların tanı alma dönemine göre dağılımı.....	33
Şekil 5.	Vakaların cinsiyete göre dağılımı	34
Şekil 6.	Tüm Olguların Uyruklarına Göre Dağılımı	35
Şekil 7.	Olguların Pandemi Öncesi Ve Sırasında Yaşa Göre Vaka Dağılım Grafiği	35
Şekil 8.	Yabancı uyruklu ve T.C. vatandaşı olan hastaların yaş dağılımları	36
Şekil 9.	Olguların pandemi dönemine göre boy persentil dağılımı.....	39
Şekil 10.	Olguların pandemi dönemine göre vücut ağırlığı persentil dağılımı	40
Şekil 11.	Olguların Pandemi Öncesi Ve Sırasında Proflaksi Alma Durumlarının Dağılımı	42
Şekil 12.	Olguların pandemi sürecine göre kalsiyum ve fosfor değerleri	45
Şekil 13.	Olguların pandemi sürecine göre ALP ve PTH değerleri	46
Şekil 14.	İntravenöz kalsiyum tedavi alma durumuna göre serum kalsiyum değerleri.....	50
Şekil 15.	İntravenöz kalsiyum tedavi alma durumuna göre PTH ve ALP değerleri.....	50

ÖZET

Giriş ve Amaç: Nutrisyonel rikets (NR); D vitamini eksikliğine ve/veya diyetteki kalsiyum eksikliğine ikincil olarak gelişir. D vitamininin kaynağı, kolekalsiferolden ultraviyole-B ışınlarına maruziyet sonucu kutanöz sentezi ve diyetle alımıdır. Nutrisyonel rikets önlemlere rağmen halen önemli bir küresel halk sağlığı sorunudur. Her ne kadar pandemi sürecinde virüs yayılımını engellemek için alınan önlemler COVID-19 bulaş hızını azaltsa da güneş görme süresinin kısalması, kapanma süreci, vitamin D takviyesine başlamada gecikmeler özellikle çocuklarda vitamin D eksikliği ve ona bağlı rikets sıklığında artışa yol açacağı hipotezini ortaya çıkardı. Bu hipotezi doğrulamak amaçlı bu retrospektif kesitsel çalışma yapılmıştır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya hastanemiz pediatri polikliniklerine 11.03.2019 ile 11.03.2021 tarihleri arasında başvurarak; klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda NR tanısı alan olgular dâhil edildi. Hastalar ilk vakanın görülerek kısıtlamaların başladığı 11.03.2020 tarihine göre pandemi öncesi/ pandemi sırasında olarak ayrıldı. Dosya kayıtlarından hastaların cinsiyet, yaş, uyruk, başvuru şikâyeti, antropometrik ölçümleri, D vitamini profilaksisi ve anne sütü alma durumları belirlendi. Vitamin D, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri ve radyografileri tarandı. Hastaların aldıkları tedaviler ve biyokimyasal düzelme zamanı kaydedildi. Genetik rikets, kronik hastalık ilişkili rikets ve metabolik kemik hastalığı tanısı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Bulgular: Pandemi öncesinde ve pandemi sırasında tanı alan sırasıyla 182 ve 318 olgu olmak üzere toplam 500 hasta dâhil edildi. Tüm hastane başvurularında NR insidansının %0,35 ten %1,3 e yükseldiği, pandemi sonrası nutrisyonel rikets sıklığının pandemi öncesine göre 3,7 kat arttığı görüldü. Olgular uyruklarına göre ayrıldığında göçmen çocuklarda NR insidansının 2 kat fazla olduğu görüldü. Yaş dağılımlarına bakıldığında ortalama yaş 134 (1-191) ayken T.C vatandaşı vakaların genellikle 12 yaş üzerinde, yabancı uyruklu hastaların ise 6-24 ay arasında yoğunlaştığı görüldü. Rikets ile ilişkilendirilen en sık görülen şikâyetler boy kısalığı (%13), kemik deformitesi ve/veya yürüme bozukluğu (%11) ve iştahsızlık-halsizlik (%10) idi. Olguların uyruklarına göre incelemesinde kemik deformitesi/yürüme bozukluğu T.C uyruklu

hastalarda %5,1'ken yabancı uyruklu hastalarda %25,3 olarak belirlendi. Ayrıca boy kısalığı oranı da T.C uyruklu hastalarda %11,4, yabancı uyruklu hastalarda ise %15 bulundu. Nutrisyonel rikets tanısı alan hastalarda profilaksi alma oranı pandemi öncesi %17 iken pandemi sırasında profilaksi alma oranının %8'e düştüğü belirlendi. T.C. uyruklu hastalarda kontrole gelme oranı %45 iken, yabancı uyruklu hastalarda %21 olarak bulundu. Ayrıca pandemi sırasında tedaviye uyum ve takibe gelme oranının %31,3 ten %23,1'e düştüğü görüldü.

Sonuç: Pandemi önlemleri popülasyonun başta güneş ışığına maruziyeti, daha sonra takviye D vitamini preparatlarına erişimi kısıtlayarak nutrisyonel rikets gelişimi için risk faktörlerini beraberinde getirdi. Güneşe maruz kalma ve diyet gibi basit önlemler konusunda halkın bilinçlendirilmesi, özellikle bu tür salgınlarda D vitamini eksikliği yükünü çoğu durumda hafifletmekle beraber göçmen nüfus gibi yüksek risk gruplarına fazladan takviye yapılması faydalı olacaktır. D vitamini takviye kılavuzları toplumun ihtiyaçlarına göre şekillendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Nutrisyonel Rikets, COVID-19, Pandemi, D vitamini, Pandemi Kısıtlamaları

ABSTRACT

Objective: Nutritional rickets (NR); develops secondary to vitamin D deficiency and/or dietary calcium deficiency. The source of vitamin D is its cutaneous synthesis and dietary intake from cholecalciferol as a result of exposure to ultraviolet B rays. Despite the precautions, nutritional rickets is still an important global public health problem. Although the measures taken to prevent the spread of the virus during the pandemic process reduced the rate of COVID-19 transmission, the shortening of the duration of sun exposure, the isolation period, and the delays in starting vitamin D supplementation revealed the hypothesis that vitamin D deficiency and related rickets will increase in frequency, especially in children. This retrospective cross-sectional study was conducted to confirm this hypothesis.

Materials and Methods: By applying to the pediatric outpatient clinics of our hospital between 11.03.2019 and 11.03.2021; Cases diagnosed with NR as a result of clinical and radiological evaluations were included. According to the date of 11.03.2020, when the first case was seen and the restrictions started, the patients were divided into pre-pandemic / during the pandemic. Gender, age, nationality, admission complaint, anthropometric measurements, vitamin D prophylaxis, and breastfeeding status of the patients were determined from the file records. Vitamin D, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus, and parathormone levels, and radiographs were scanned. The treatments received by the patients and the time of biochemical recovery were recorded. Among the cases, patients diagnosed with genetic rickets, chronic disease-related rickets, and metabolic bone disease were not included.

Results: A total of 500 patients, 182 and 318 cases diagnosed before and during the pandemic, respectively, were included. It was observed that the incidence of NR increased from 0.35% to 1.3% in all hospital admissions, and the frequency of nutritional rickets after the pandemic increased 3.7 times compared to the pre-pandemic period. When the cases were separated according to their nationality, it was observed that the incidence of NR in immigrant children was 2 times higher. Considering the age distribution, it was seen that the median age was 134 (1-191) months, while the cases of Turkish citizens were generally over 12 years old, and the

foreign patients were between 6-24 months. The most common complaints associated with Rickets were short stature (13%), bone deformity and/or gait disturbance (11%), and anorexia-fatigue (10%). In the analysis of the cases according to their nationality, it was determined that bone deformity/gait disturbance was 5.1% in patients with Turkish nationality and 25.3% in patients with foreign nationality. In addition, the rate of short stature was 11.4% in patients with Turkish nationality and 15% in patients with foreign nationality. It was determined that while the rate of taking prophylaxis in patients diagnosed with nutritional rickets was 17% before the pandemic, the rate of taking prophylaxis during the pandemic decreased to 8%. T.R. While the rate of coming to control was 45% in patients with nationality, it was found as 21% in patients with foreign nationality. In addition, it was observed that the rate of adherence to treatment and follow-up decreased from 31.3% to 23.1% during the pandemic.

Conclusion: Pandemic measures brought along risk factors for the development of nutritional rickets by limiting the population's exposure to sunlight, and then access to supplemental vitamin D preparations. Raising public awareness on simple measures such as sun exposure and diet will alleviate the burden of vitamin D deficiency in most cases, especially in such epidemics, and additional supplementation for high-risk groups would be beneficial. Vitamin D supplementation guidelines should be tailored to the needs of society.

Keywords: Nutritional Rickets, COVID-19, Pandemic, Vitamin D, Pandemic Restrictions

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yeni coronavirus hastalığı (COVID 19) pandemisinin başlaması ile virus bulaşını önlemek amaçlı tüm dünyada olduğu gibi; ülkemizde de ilk vakanın görüldüğü Mart 2020 tarihinden sonra sosyal temasın azaltılmasına yönelik seyahat kısıtlaması, sokağa çıkma yasakları, toplu alanlara girme yasağı, evden çalışmanın teşvik edilmesi gibi bir seri önlemler alındı. Birçok işyeri, restoran ve okullar kapatıldı. Bu kısıtlamalar 1 Temmuz 2021 tarihine kadar aralıklı olarak devam etti. Bu kısıtlamalar ile yeni coronavirus hastalığından korunma sağlanırken diğer yandan da sağlık hizmetlerine başvurudan çekinme ve güneşe maruziyette azalma gibi nedenlere bağlı nutrisyonel rikets gibi bazı hastalıkların sıklığında artış olduğu tahmin edilmektedir.

Nutrisyonel rikets D vitamini eksikliğine ve/veya diyetteki kalsiyum eksikliğine ikincil olarak gelişir. Vitamin D kaynakları, kolekalsiferolden ultraviyole-B ışınlarına maruziyet ile kutanöz sentez, gıdalar, diyetle alınan takviyeler olarak sıralanabilir. Yeterli vitamin D düzeyine sahip olmak, kutanöz güneş maruziyeti ve vitamin D takviyesi ile mümkün olabilir. Nutrisyonel rikets, D vitamini takviyelerinin mevcudiyetine ve önlenmesi için yayınlanmış çok sayıda kılavuza rağmen önemli bir küresel halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Her ne kadar pandemi yayılımını engellemek için alınan önlemler COVID-19 bulaş hızını azaltsa da, güneş görme süresinin kısalması, fiziksel aktivitenin belirgin azalması nutrisyonel rikets gelişimi için risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Pandemi ile gelen kısıtlamalar, kapanma süreci, açık havada geçirilen sürenin azalması, vitamin D takviyesine başlamada gecikmeler özellikle çocuklarda vitamin D eksikliği ve ona bağlı rikets sıklığında artışa yol açacağı hipotezini ortaya çıkardı. Bu hipotezi doğrulamak amaçlı bu retrospektif kesitsel çalışma yapıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NUTRİSYONEL RİKETS

Nutrisyonel rikets (NR), D vitamini düzeyinde azalmaya veya yetersiz kalsiyum alımına bağlı epifiz plakların kapanmadan önce gelişen defektif kondrosit farklılaşması ve büyüme plağı ve osteoid dokunun yetersiz mineralizasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Nutrisyonel rikets tanısı hikaye, fizik muayene ve biyokimyasal parametreler baz alınır, radyografik olarak konfirme edilerek konulur (1).

2.1.1. Nutrisyonel Riketsin Tarihçesi

Çocuklarda görülen kemik hastalıklarından ilk söz edenler Efesli Soranus (98–138) ve Bergamalı Galen (130–200)’dir. Daha sonra Rönesans döneminde rikets, özellikle Kuzey Avrupa ülkelerinde çok yaygın olduğundan o yıllarda ressamlar tarafından yapılan hemen her resimde, dört köşe kafa, göğüste ve bacakta şekil bozuklukları, sarkık karın, el bileklerinde genişleme, raşitik rozariler ve harrison oluğu gibi rikets bulgularının işlendiği görülmektedir (2). 17. yüzyılda İngiltere’de ortaya çıkan salgından dolayı Francis Glisson tarafından bu hastalık “İngiliz Hastalığı” olarak adlandırılmış, Sanayi Devrimi ile birlikte artan endüstrileşme, çevre kirliliği sonucu artış saptanan rikets insidansı nedeniyle etiolojisi ve tedavisi ile ilgili tartışmalar ve araştırmalar artmıştır (3).

20. yüzyılın başlarında ABD’de sanayileşmenin fazla olduğu şehirlerde yaşayan çocuklar arasında raşitizm yaygınlaşmıştır. Etiyolojiyi aydınlatmak amaçlı yapılan çalışmalar sonucunda, beslenme eksikliği, çevresel etkenler (çevre kirliliği, güneş ışığına yetersiz temas) ve yetersiz egzersizin raşitizmde etkili olduğu ortaya konmuştur (4, 5).

Tedaviye yönelik bilimsel çalışmalar ise 20. yy da ivme kazandı (6). Hayvan modellerinde NR indüklenerek tedavide denenilen morina karaciğeri yağının iyileştirici özelliğinin olduğu gösterildi (7, 8). 1922’de Mc Collum ve arkadaşları tarafından morina karaciğeri yağının ısı etki ile raşitizm önleyici özelliğini kaybetmediği

gösterilmiş ve tanımlanan dördüncü vitamin olduğu için antiraşitik faktör D vitamini adı verilmiştir (9).

1924'te Hess ve Harry Steenbock tahıllar, süt ürünleri gibi çeşitli gıdaların UV ışınlarının ergosterol aktivasyonu ile raşitizm tedavisinde kullanılabileceğini keşfetti ve D vitamini kısa sürede ulaşılabilir ve tüketilebilir hale geldi. Anne sütüyle beslenen bebeklerin D vitamini takviyesi ve inek sütü bazlı bebek mamalarının D vitamini açısından güçlendirilmesine yönelik halk sağlığı girişimi 1930'larda yaygın bir uygulama haline geldi ve raşitizme karşı neredeyse tam koruma sağlamış oldu (10, 11).

1960-1980 yılları arasında NR tanısı konulan vaka sayısında belirgin olarak artma saptandı. Bu dönemdeki NR insidansının yeniden artışı anne sütü ile beslenmenin teşvik edilmesi ile eş zamanlı ortaya çıktı. Vakalar daha çok deri rengi koyu olan, dinsel veya kültürel nedenlerle örtülü giyimi tercih eden veya vejeteryan anne bebeklerinden oluşuyordu. Bu çocuklar daha çok 40. paralelin kuzeyinde, hava kirliliğinin belirgin olduğu ülkelerde yaşayan ve sadece anne sütü ile beslenen bebeklerdi. Bu dönemdeki nutrisyonel rikets epidemisi ise oral vitamin D3 uygulaması ile kontrol altına alınabildi (12-14). 1990'lı yıllardan günümüze kadar gelen sürede ise üçüncü defa nutrisyonel rikets tanısında belirgin bir artma saptandı. Bu dönemde, ABD'de Afro-Amerikanların ve Hispaniklerin sadece anne sütü ile beslenen bebekleri en başta gelen risk grubunu oluşturuyordu (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ten rengi, güneşe maruziyet açısı ve günlük/yıllık güneşe maruziyet süresi, diyetle D vitamini alımı gibi faktörlerin vitamin D düzeyini etkilemesi nedeniyle nutrisyonel rikets prevalansı farklı coğrafyalar, dolayısıyla ülkeler ve aynı coğrafyadaki popülasyonlar arasında önemli ölçüde değişim göstermektedir.

Avrupada kış aylarında tüm etnik gruplarda nutrisyonel D vitamini eksikliği yaygındır. Çalışmalarda en çok Asya toplulukları yer almasına rağmen, nutrisyonel rikets Afrikalı ve Afrikalı Karayipli göçmenlerde toplumdan fazla yaygınlık göstermektedir. Hollanda, Danimarka ve Norveç'teki yerli nüfusa göre göçmen çocuklarda D vitamini eksikliği ve Nutrisyonel rikets daha yaygındır (16). Yapılan bir çalışmaya göre Batı ve Orta Avrupa'daki genç yetişkinlerin uyruk farketmeksizin

%40'ından fazlası kış aylarında D vitamini eksikliği yaşamaktadır. Arabistan yarımadasında bol güneş ışığına rağmen kültürel alışkanlıkların güneşe maruziyeti sınırlaması nedeni ile NR küçük çocuklar ve kadınlarda yaygındır. Suudi arabistanda üst basamak bir merkezde yürütülen çalışmaya göre doğum yapan kadınların %59'unda, yenidoğan bebeklerin ise %70'inde NR mevcuttu (17). Adölesan ve genç erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise NR insidansı 68/100.000 olarak belirlendi. Ürdün'de yapılan bir çalışmada ise çeşitli nedenlerle hastaneye yatırılan çocukların %11 inde NR saptandı. Hindistan'da purdah (örtü) kullanımı Müslümanlar arasında yaygın olduğundan raşitizm oranları Hindulara göre Müslümanlarda 3-4 kat daha yüksektir. Pakistanda ise raşitizm insidansı yapılan en son çalışmaya göre %2 olarak bildirilmiştir (18). 2013 yılında dünya genelindeki NR yaygınlığının incelendiği başka bir çalışmada ise insidansın giderek arttığı bildirilmiş ve koyu ten rengine sahip çocuklarda 220/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 3 yaş altı çocuklarda nutrisyonel rikets insidansındaki yıllara göre olan farklılıklar değerlendirilmiş ve insidans yıllara göre sırasıyla; 1970'de 1/100.000, 1980'de 2.2/100.000, 1990'da 7/100.000, 2000'de 24.1/100.000 ve 2000'li yıllardan sonra giderek yaygınlaştığı ortaya konmuştur (19).

Ülkemizde 2003 yılında yapılan bir çalışmada NR sıklığı 0-3 yaş grubunda %1,6-19 arasında değişken bulunmuştur (20). 1999 yılında Özkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ülkemizin Doğu Anadolu Bölgesi'nde NR sıklığı 0-3 yaş arası çocuklarda %6 olarak bildirilmiştir (21). Epidemiyolojik çalışmalarda NR en sık 4 ay-3 yaş arasında görüldüğü, ancak maternal eksiklik ve beslenme durumuna göre daha erken bulgu verebileceği tespit edilmiştir. Mayıs 2005'ten itibaren T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından bebeklerin kemik gelişimini desteklemek amacıyla bir yaş altı çocuklara 400 IU/gün olacak şekilde ücretsiz D vitamini desteği uygulaması başlatılmıştır ve destek 1 yaşa dek devam ettirilmektedir. Bugüne dek 15 milyona yakın bebeğe destek başlanmış olduğu tahmin edilmektedir (22). Uygulamanın yürürlüğe konmasından iki yıl sonra yine Özkan ve arkadaşlarının 2007 de aynı bölgede 0-3 yaş arası 50000 çocuk ile yaptıkları çalışmaya göre NR sıklığının %0,099'e düştüğü saptanmıştır (23). Bu desteğe rağmen Türkiye'de nutrisyonel riketsin halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ettiğini gösteren çalışmalar da vardır. 2011 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada NR insidansında, D vitamini

destek programı yürürlükte olmasına rağmen artış saptanmış ve %3,1 olarak belirlenmiştir (24).

2.1.3. Etiyoloji

Gelişmiş ülkelerde rikets vakaları genellikle dini inanış veya kültürel nedenlerle kapalı kıyafetler giyen, hayatının çoğunu temiz hava sahası az bulunan şehirlerde ve ev ortamında geçiren, kuzey enlemlerle yaşayan ve sonuç olarak güneş ışığı ile direkt temas edemeyen, tüm bunlarla beraber vitamin D depoları yetersiz koyu ten rengine sahip, yalnızca anne sütü alan bebeklerde tanımlanmaktadır (25).

İntrauterin ve doğum sonrası dönemde bebeğin D vitamini ihtiyacı annenin D vitamini deposundan transplasental geçiş, anne sütü ile beslenme ve UV ile deride sentezlenme ile karşılanmaktadır. Doğumdan sonra ilk 2 ayda infantların D vitamini düzeyleri anne ile benzerdir, daha sonra UV maruziyeti düzeyi belirleyen esas faktördür. D vitamini yetersizliğinin altında yatan en büyük riskler, annelerin vitamin depolarının yetersiz olması ve D vitamini takviyesi yapılmadan sadece anne sütü ile beslenmedir (26, 27). İnfantlarda nutrisyonel rikets etyolojisi araştıran bir çalışmada en sık dört risk faktörü şöyle sıralanmıştır; kapalı giyim, annenin sosyokültürel düzeyinin düşük olması, annenin eğitim düzeyindeki düşüklük ve annenin D vitamini düzeyinin <25 nmol/l olması (28). Nutrisyonel rikets gelişimi için risk faktörleri tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Nutrisyonel Rikets Gelişimi İçin Risk Faktörleri

1-D vitamini sentezindeki yetersizlik • Koyu tenli olmak • Örtülü giyim • Yüksek faktörlü güneş koruyucu kullanımı • Yüksek rakımlı yerlerde yaşama • Coğrafik faktörler (güneş ışıklarının geliş açısı ve yıllık maruz kalma durumu)
2-D vitamini alımındaki yetersizlik • Annenin D vitamini depolarının yetersiz olması • D vitamini kaynaklarından fakir beslenme • D vitamini proflaksisi almamak • Malabsorbsiyon (Kistik fibrozis, çölyak, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Bilier atrezi vb)
3-D Vitamini Metabolizma bozuklukları • Genetik • Kalsiyum alımında yetersizlik • Kalsiyum emiliminde bozukluk • Uzun süreli steroid tedavisi kullanımı

2.1.4. Rikets Türleri

Riketste mineralizasyon defekti baskın olan mineral eksikliğine bağlı olarak iki ana başlıkta toplanır. Bunlar kalsiyopenik rikets ve fosfopenik riketstir.

2.1.4.1. Kalsiyopenik rikets

Genellikle yetersiz D vitamini alımından veya diyetle alınan D vitaminin aktive hale getirilememesinden kaynaklanan kalsiyum eksikliği ile ilişkilidir. Daha az sıklıkla ise D vitamini seviyeleri normal olmasına rağmen kalsiyum alımında veya emilimindeki yetersizliğe bağlı görülür. Kalsiyopenik riketste beklenen, düşük

kalsiyum seviyeleri ile eşlik eden riketsin klinik veya radyolojik bulgularının olmasıdır. Ancak aynı zamanda normokalsemik durumlarda da görülebilir. NR; kalsiyum alımındaki veya D vitamini metabolizmasındaki yetersizlikten kaynaklandığından genel olarak bu grupta incelenir.

2.1.4.2. Fosfopenik rikets

Hipofosfotemik rikets fosforun yetersiz alımı veya daha çok atılımının artması sonucu ortaya çıkar ve D vitaminine dirençli rikets kapsamında değerlendirilir. Fosforun böbrekler tarafından geri emilim bozukluğu (hipofosfatemi, hiperfosfatüri) pek çok genetik ve kazanılmış nedene bağlı olarak gelişebilir. Kalıtsal hipofosfateminin, X'e bağlı tipleri yanında otozomal resesif ve sporadik formları da vardır. Böbrek fosfat kaybına bağlı gelişen hipofosfatemik rikets nedenleri; X'e bağlı hipofosfatemik rikets, otozomal dominant hipofosfatemik rikets, otozomal resesif hipofosfatemik rikets, hiperkalsiürinin eşlik ettiği hipofosfatemik rikets, aşırı fosfatonin üretimi ile ilişkili hipofosfatemik rikets ve Fanconi sendromu olarak gruplandırılabilir (29).

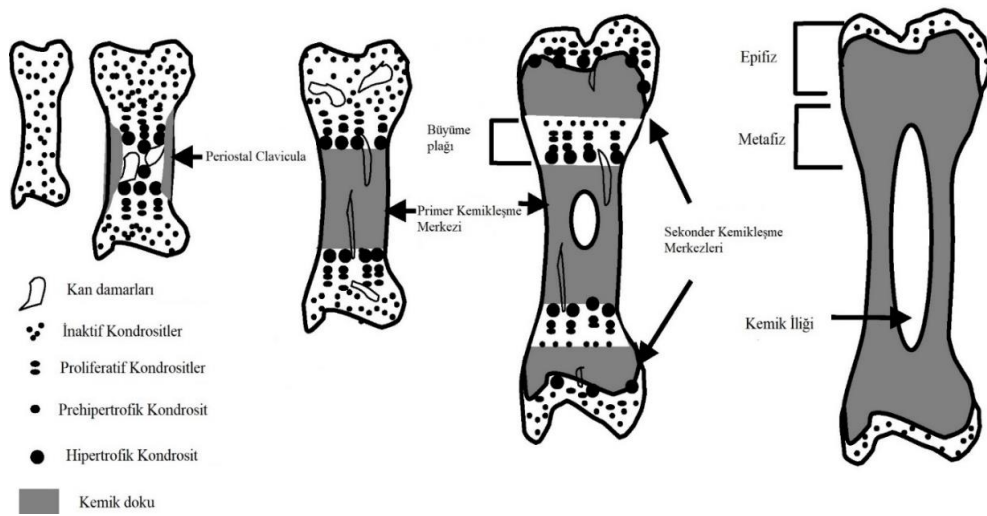
Klinik; görünümde 6. Ay itibariyle büyüme gelişme geriliğine ek olarak özellikle bacaklarda dismorfik görünüm olarak başlar. Karakteristik olan raşitik rosary ve Harrison oluğu görülmez. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets olgularından farklı olarak bacaklar, üst ekstremitelerden daha fazla etkilenirken kafa ve göğüs kemikleri çok az etkilenir. Laboratuar incelemede, serum kalsiyum düzeyleri hafif düşerken vitamini eksikliğine bağlı riketste olduğu gibi ALP(alkalen fosfataz)'de yükselme, serum P(fosfor) düzeylerinde azalma vardır ve ancak hiperparatiroidizm yoktur, fosfatüri vardır. Aminoasidüri, glukozüri, bikarbonatüri ve kaliüri görülmez. Hipofosfatemik riketsde tedavi fosfor replasmanı ile birlikte aktif D vitamini verilmesi biçiminde yapılmaktadır (30).

2.1.5. Riketsin Fizyopatolojisi

Kemik dokunun normal yaşam döngüsü, modelling ve remodelling denen iki döngüyü içerir. Öncesinde kemik doku olmayan bölgelerde yeni kemik oluşumuna modeling, öncesinde kemik doku varken rezorbsiyonla kaybolan kemik dokuyu yerine

koyma işlemine ise remodelling denilir. Raşitizm veya rikets ise bu modeling ve remodelling süreçlerinde meydana gelen başarısızlık anlamına gelir. Epifizlerin kapanmasından önce modelling veya remodelling döngüsü aktiftir ve yeni oluşan kemik dokunun mineralizasyonu için bu döngülerin düzgün çalışması gereklidir. Bu döngüler sırasında oluşan aksaklıklara bağlı değişiklikler radyografik olarak epifizlerde (büyüme halkasında) ve uzun kemiklerde görülebilir. Ancak büyüme plakları kapandıktan sonra yeni oluşan kemik doku daha çok remodelling ile oluşturulur ve bu daha çok yeniden şekillendirme ile ilişkilidir, bu aşamadaki başarısızlıklar osteomalazi olarak adlandırılır (31).

Gelişmekte olan fetüste intrauterin endokondral kemikleşme sırasında, mezenkimal hücreler bir ön yapı oluşturmak üzere toplanır ve ardından mezenkimal hücreler farklılaşır (32). Bu gelişim süresince mezenkimal hücreler, kondroblastlara ve ardından kondrositlere farklılaşır ve bir kıkırdak matriksi üretir. Kemik büyümesi sırasında, kondrositler, epifizyal büyüme plakası içindeki bir dizi iyi tanımlanmış morfolojik bölge aracılığıyla farklılaşır. Hipertrofik kondrositler, apoptoza girmeden önce çevreleyen matriksi mineralize eder ve bir birincil ossifikasyon merkezi oluşturur. Kan damarları daha sonra mineralize olmuş matrikse ulaşarak osteoklastlar ve osteoblastların buraya ulaşmasını sağlar. Benzer ikincil kemikleşme merkezleri epifizlerde oluşur ve uzunlamasına büyümenin sonunu işaret eden epifiz füzyonu gerçekleşene kadar kalır (33).



Şekil 1. Endokondral kemikleşme aşamaları (34)

Büyüme plakasının olgunlaşması, kaspase-9 aracılı mitokondriyal yolun aktivasyonu ile hipertrofik kondrositlerin fosfatla düzenlenen apoptozuna bağlıdır. Raşitizmde hipertrofik kondrositlerin bozulmuş apoptozisine sekonder geç kondrositik tabakanın genişlemesi vardır (35).

Kan kalsiyum seviyelerindeki düşüşe yanıt olarak, paratiroid hormonu (PTH) üretilir ve kalsiyumu normal sinir ve kas fonksiyonu için gereken aralıkta tutmak için etki gösterir. PTH etkisi ile renal düzeyde, kalsiyum retansiyonu ve fosfat atılımı meydana gelir. 1,25-dihidroksivitamin D'nin (1,25(OH)2D3; kalsitriol) PTH ile uyumlu ilk artan üretimi sonucu artan osteoklastik kemik rezorpsiyonu yoluyla kemikten hem kalsiyum hem de fosfat salınmaktadır. 1,25(OH)2D3 ayrıca kalsiyum emilimini arttırarak ince bağırsak üzerinden etki gösterir. Devam eden yetersiz D vitamini kaynağı karşısında, proksimal tübüllerde 1,25(OH)2D3 üretimi kademeli olarak azalır ve bu aynı zamanda PTH gen transkripsiyon seviyesinde geri bildirim eksikliği yoluyla PTH'deki artışa da katkıda bulunur.

25-hidroksivitamin D'nin (25OHD3; kalsidiol) serum seviyeleri, raşitizmlili bebeklerde ve çocuklarda 12,5 nmol/litreden (0,5 ng/mililitre) düşük saptanmaktadır (35).

2.1.6. Tanı

NR, belirli kriterleri sağlamaktan daha çok klinik, radyolojik ve demografik özelliklerin bütüncül değerlendirilmesi ile ulaşılan bir tanıdır. Bu yüzden NR tanısı koyarken hastaları tüm bu açılardan incelemek gerekir.

2.1.6.1. Anamnez

Anamnez alınırken çocuğun ve özellikle infantsa annenin beslenme alışkanlıkları, giyiminden kaynaklanabilecek güneşe maruziyet durumu, güneş ışığından yeterince faydalanıp faydalanamadığı, önerilen D vitamin takviyelerine ulaşip ulaşamadığı, ulaşıyorsa ne denli ölçüde düzenli kullanabildiği, yaşanan evin güneş alma durumu sorgulanmalıdır. Öyküde ayrıca spesifik olmayan diş çıkarmada gecikme, kafada terleme, iştahsızlık, huzursuzluk, kilo alamama, sık alt solunum yolu

enfeksiyonu ve nöbet geçirme öyküsü açısından dikkatli sorgulama yapılmalıdır (36). Ayrıca yüksek faktörlü güneş kremleri, antiepileptik ve glukokortikoid kullanımı, kullanıyorsa dozu ve süresi mutlaka sorgulanmalıdır. Genetik rikets tiplerini ayırt edebilmek için de ailede benzer belirti varlığı, kısa boy, alopesi ve akraba evliliği olup olmadığı not edilmelidir.

2.1.6.2. Fizik muayene ve klinik bulgular

NR büyüyen kemiğin hastalığı olduğundan fizik muayenede gözlenecek bulgular daha çok kemik dokuya özgüdür. Dolayısı ile olası bir NR ön tanısında, tüm kemik yapılar (diş dâhil) ayrıntılı palpasyon ve inspeksiyon ile muayene edilmeli, gerekiyorsa radyografik incelenme ile birlikte tüm bulgular not edilmelidir (36-38). Rikets fizik muayene bulguları hastalığın evresine göre değişmekte ve başlangıçta gözle görülür deformite dahi olmaz iken ileri evrelerde spontan fraktürlere kadar ilerleyen geniş bir yelpazededir. NR'de beklenen klinik bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

Kemik dokuya özgü muayene bulguları:

Yaş gruplarına göre bazı değişiklikler gösterse de tanımlanmış belli başlı deformiteler mevcuttur. 2-3 aydan büyük bebeklerde kraniotabes (2-3 ay altında fizyolojik olabileceğinden), fontanel kapanmasında gecikme, el ve ayak bileklerinde genişleme, kemikte belirginleşme görülebilir. Kostaların, diyaframın tutunma yerlerinden içeri doğru çekilmesine bağlı Harrison oluğu olarak adlandırılan sulkus oluşabilir. Hipertrofinin neden olduğu raşitik rosaryler kostokondral birleşkede tespih boncukları gibi palpe edilir ve bir yaşından sonra net olarak gözlemlenir. Raşitizme bağlı kifoskolyoz ise iki yaşından sonra görülür.

Alt ekstremitelerde oluşan deformiteler daha çok bebek yürümeye başladığında gelişir. Genu varum deformitesi femoral interkondiler mesafe 5 cm yi geçtiğinde oluşur ve en sık görülen iskelet sistemi deformitesidir. Genu valgum ve diğer bacak deformiteleri daha ileri yaşta gelişir (35). Diş çıkarmada gecikme, diş çürükleri ve enamel hipoplazi görülebilir (36, 38).

Kemik dışı dokuda muayene bulguları:

Kas dokuda, hipotoni, proksimal miyopati, ördekvari yürüyüş, lumbal lordoz ve kabızlık görülebilir. Sinir sisteminde ise huzursuzluk, tetani, nöbet (hipokalsemi ilişkili veya ilişkisiz olabilir), mental değişiklikler ve bazal ganglionlarda değişiklikler görülebilir. Kardiyovasküler sistemde QT mesafesinde uzama, aritmi, kardiyomiyopati, ileri dönemde ise kalp yetmezliği tablosu gelişebilir. Enfeksiyonlara yatkınlık, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında artış görülmüştür. Diğer sistemik bulgular ise papil ödem, lentiküler katarakt, intestinal emilim bozukluğu, cilt değişiklikleri, eklem kontraktürleri ve vertebral ligament kalsifikasyonunu olarak sıralanabilir (36).

2.1.6.3. Radyolojik bulgular

En erken radyolojik bulgular infantlarda distal ulnar bölgede, daha büyük çocuklarda ise diz bölgesinde alt ve üst metafizlerde sınırlıdır (38). Öncelikle epifiz ve metafiz arasında non kalsifiye doku birikiminden kaynaklanan bir radyolüsent alan gözlenir. Metafizin genişlemesi, metafizde düzensizlik ve fırça benzeri bir görünüm, çukurlaşma, genel osteopeni tipik radyolojik bulgulardır.

Buna rağmen kesin radyolojik bulgular erken bebeklik ve ergenlikte mevcut olmayabilir. Bu yüzden Thacher tarafından raşitizm şiddetini belirlemek için bir puanlama sistemi geliştirilmiştir (39). Ancak bu skarlama sistemi erken bebeklik döneminde yetersiz kalabilir.

Genel olarak radyolojik bulgular; metafiz epifiz arası mesafede uzama, epifizyal plaklarda genişleme, metafizde fırçalanma ve çanaklaşma, kortekste incelme, kemik mineral dansitesinde (KMD) azalma ve uzun kemiklerde eğrilme olarak sıralanabilir.

Tablo 2. Nutrisyonel Riketsin Klinik Bulguları

SİSTEM	BULGULAR
İskelet sistemi	Kemik hassasiyeti, kırılabilirlikte artış Kraniotabes El ve ayak bileklerinde genişleme Harrison oluğu Raşitik rozary Kifoz Boy kısalığı- gelişme geriliği Diş çıkmasında gecikme-diş çürüğü Eklem kontraktürü
Kas sistemi	Hipotoni Proksimal miyopati Lomber lordoz
Nörolojik sistem	Ördekvari yürüyüş Huzursuzluk Tetani Nöbet Mental değişiklikler
Kardiyovasküler sistem	QT uzaması/aritmi Kardiyomiyopati Kalp yetmezliği Hipotansiyon
Diğer	Enfeksiyona yatkınlık (özellikle alt solunum yolu enf) Papilödem, Lentiküler katarakt İntestinal emilim bozukluğu Deri değişiklikleri

2.1.6.4. Laboratuvar bulguları

NR de en sık görülen laboratuvar bulgular; serum kalsiyum, serum fosfor, 25 hidroksivitamin D ve idrar kalsiyum düzeylerindeki düşüklüktür. Ve bunlarla beraber PTH, ALP ve idrar fosfor seviyelerinde yükselme görülür. Ancak vitamin D düzeylerine bağlı olarak laboratuvar bulgularında değişme görülebilir (1, 2). Biyokimyasal testler, D vitamini eksikliğinin veya kalsiyum eksikliğinin temel sorun

olup olmadığını belirlemede tek başına yetersizdir. Çünkü en yaygın olan kombine eksikliklerdir.

Kalsidiolün (D2) serum düzeyleri hastanın genel D vitamini durumunun göstergesi olarak kullanılır (40). Kalsitriol (D3), D vitamininin aktif formu olmasına rağmen, yarılanma ömrü kısadır ve dolaşımında kalsidiolden 1.000 ila 2.000 kat daha az bir konsantrasyonda bulunur (41).

Tablo 3. D Vitamini Düzeylerine Göre Laboratuvar Bulguları

	25OHD (ng/mL)	CA	P	ALP	PTH	Klinik
Vitamin D eksikliği	<11	↓,N	↓	↑	↑	Rikets, osteomalazi
Vitamin D yetersizliği	11-32	N	N	↑,N	↑,N	Düşük KMD*
Normal D vitamini	>32	N	N	N	N	N
N:Normal, ↑:Artmış, ↓:Azalmış KMD*: Kemik mineral dansitesi						

2.1.7. Nutrisyonel Riketsin Önlenmesi ve Tedavisi

0-1 yaş arası tüm bebekler için günlük 400 IU (10 µg) D vitamini takviyesi önerilir ve NR önlenmesinde yeterlidir. Bu anne sütü alma durumu ve süresinden bağımsızdır. 1 yaş sonrasında ise tüm çocukluk ve erişkinlik döneminde D vitamini gereksinimini karşılamak için en az 600 IU/gün diyetle ve /veya takviye ile alınmalıdır (1).

Global konsensus raporu doğrultusunda, serum 25-hidroksivitamin D (kalsidiol) düzeyine göre vitamin D seviyeleri ayrılmıştır (1, 42). Bu ayırım tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Serum 25 Hidroksivitamin D Düzeylerine göre yeterlilik durumu

>50 nmol/L	Yeterli
30-50 nmol/L	Eksiklik
<30 nmol/L	Yetersiz

Günlük alınması gereken kalsiyum miktarı ise ilk 6 ayda 200 mg/gün, 6-12. ayda 260 mg/gündür. 1 yaşından sonra ise günlük 300 mg'dan az diyetle kalsiyum alımının NR ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Uluslararası konsensus raporuna göre 1 yaş sonrası çocuklarda kalsiyum alımına göre yeterlilik durumu gruplanmıştır [Tablo 5] (1, 42).

Tablo 5. Günlük Kalsiyum Alımına Göre Yeterlilik Durumu

>500 mg/gün	Yeterli
300-500 mg/gün	Eksiklik
<300 mg/gün	Yetersiz

Ancak bunlarla birlikte çocuklarda risk faktörleri yoksa rutin D vitamini düzeyi taraması önerilmez ve belirli bir düzey hedeflenmez (1).

2.1.7.1. Risk faktörlerinin belirlenmesi

Nutrisyonel rikets gelişimi için risk faktörleri anneye ve çocuğa ait faktörler olmak üzere iki grup altında toplanmıştır. Anneye ait faktörler; annenin koyu tenli cilde sahip olması, tam kapalı giyimde olması, kış ve ilkbahar mevsimlerinde yüksek enlemlerde yaşaması ve diğer güneşe az maruz kalma nedenleri (örn: engellilik, savaş ülkelerinde yaşam vb.) olarak sıralanabilir. Ayrıca annenin diyetle düşük kalsiyum ve D vitamini alımının da risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çocuğa ait faktörler ise maternal vitamin D ve kalsiyum eksikliği ile beraber çocuğun güneşe maruziyetinde azalmaya sebep olan faktörler, D vitamini takviyesindeki yetersizlik veya düzensiz kullanım, 6 aydan sonra yeterli tamamlayıcı beslenme olmaksızın uzun süreli anne sütü ile beslenmedir (1).

İlk yaşta D vitamini takviyesi risk faktörlerinden bağımsız her çocuğa önerilmekte iken 1 yaş sonrası ek risk faktörü olan çocuklara önerilmektedir. Bu öneri grubuna semptomatik D vitamini eksikliği ve tedavi öyküsü olan çocuklar ve yukarıda sayılan risk faktörlerine sahip çocuklar dahil edilir (43).

2.1.7.2. Tedavi dozu

NR tedavisi için önerilen D vitamini dozu en az 3 ay süre ile 2000 IU/gündür (50 µg/gün). Buna ek olarak günlük 500 mg oral kalsiyum diyetle veya takviye şeklinde yaş ve kilodan bağımsız mutlaka tedaviye rutin eklenmelidir (1).

D vitamini ve kalsiyumun tedavide birlikte kullanılmasını destekleyen birçok çalışma mevcuttur. Bunlardan biri olan, 123 tane NR tanılı Nijeryalı çocukta yapılan çalışmada, ALP düzeylerindeki tam düzelme ve tam radyolojik iyileşme temel alınarak kıyaslandığında, yalnızca D vitamini takviyesi alanlara göre kombine tedavi alanlarda daha çabuk tam iyileşme görülmüştür (44). Benzer şekilde 67 Hintli çocukta yapılan bir başka çalışmada kombine tedavinin hem tek başına kalsiyum hem de tek başına D vitamini tedavisine göre daha erken tam iyileşme ile sonuçlandığı ortaya konmuştur (45).

2.1.7.3. Tedavi yolu

Global konsensus raporuna göre 25-hidroksivitamin D (kalsidiol) düzeylerini daha erken yükseltmesi nedeni ile oral tedavi, intramusküler tedaviye tercih edilmektedir. Bu konuda çocuklar üzerinde yapılmış kapsamlı bir çalışma yoktur. Ancak DSÖ(Dünya Sağlık Örgütü) önerisinde, daha az invaziv olması, yapılan meta analizlerde benzer etkinitesi olması ve tedaviye uyumu kolay olması nedeni ile oral tedavi önermektedir(46). Bununla birlikte gönüllü ve NR tanısı olmayan 24 erişkinde yapılan bir çalışmada, 600 000 IU D2 veya D3 dozunda oral veya IM D vitamini verildi. Bu çalışmaya göre 25OH D vitamini pikinin oral D3 verilenlerde 30 günde, IM takviye verilenlerde 120 günde olduğu gösterildi (47).

2.1.7.4. Tedavi süresi

Hastanın yaşı ve kilosundan bağımsız olarak minimum 12 hafta tedavi önerilse de bazı çocukların daha fazla tedavi gerektirebileceği bilinmelidir.

NR'li 61 çocukta yapılan bir çalışmada, tek bir IM doz 600000 IU D3 tedavisi ile 10 hafta boyunca haftalık 60000 IU olacak şekilde bölünmüş dozlarda verilen total

600000 IU D3 tedavisi kıyaslandığında klinik iyileşme ve laboratuvar bulgularında anlamlı fark görülmedi (48).

2.1.7.5. Tedavide verilen D vitamini formu

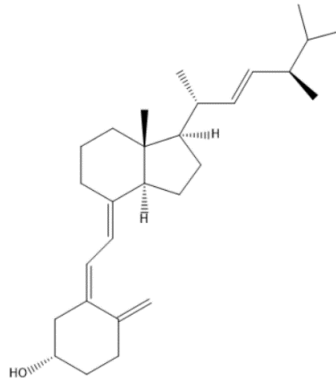
Tedavide verilen D vitamini formu olarak 25-hidroksivitamin D (kalsidiol) ve 1,25-dihidroksivitamin D3 (kalsitriol) açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ancak, tek seferde yüksek doz tedavi tercih edildiğinde 1,25-dihidroksivitamin D3 ün yarılama ömrünün uzun olması nedeni ile daha çok tercih edilebilir. Bu alanda yapılan meta analiz çalışmasına göre, 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D3 vitamini bolus doz olarak verildiğinde 1,25-dihidroksivitamin D3 ün 25-hidroksivitamin D düzeylerini arttırmada daha etkili olduğu ancak günlük dozlara bölünmüş tedavide anlamlı bir fark olmadığı kanıtlandı (49).

2.2. D VİTAMİNİ

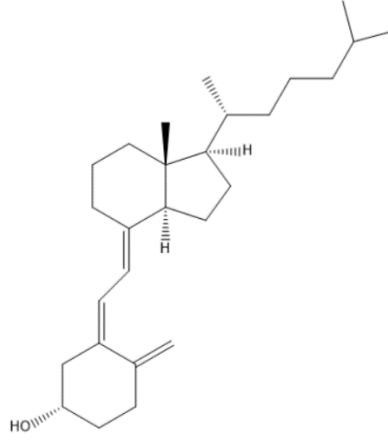
D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olan hormonların öncüleri olan kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferolün (D2 vitamini) ortak adıdır.

2.2.1. Biyokimyasal Formülü

D2 ve D3 vitaminlerinin biyokimyasal formülleri Şekil 2 ve 3'te sunulmuştur.



Şekil 2. Ergokalsiferol (D2 vitamini)



Şekil 3. Kolekalsiferol (D3 vitamini)

2.2.2. Ölçümü

Toplam serum D vitamini düzeyini değerlendirmede serum 25OHD vitamini düzeyi kullanılır ancak 25OHD düzeyi ölçümünde birbirinden oldukça farklı yöntemler mevcuttur.

İmmünolojik tetkikler, uygulama kolaylığı ve numune verimi açısından kullanışlı olması nedeni ile yaygındır. Ancak buna rağmen diğer D vitamini metabolitleri (25OHD₂, 25OHD₃ ve 24,25(OH)₂D) arasındaki çapraz reaksiyon nedeni ile özellikle normal aralık dışındaki konsantrasyonlarda güvenilirliği düşüktür (50, 51).

Serum 25OHD için daha yüksek dereceli referans ölçüm prosedürleri, Ulusal Standartlar ve Teknoloji Enstitüsü (NIST) ve Ghent Üniversitesi tarafından izotop dilüsyonlu akışkan kromatografi ve tandem kütle spektrometre kullanılarak oluşturulmuştur (52, 53).

Son yıllarda, farklı ölçüm teknikleri ile elde edilen sonuçları, referans ölçüm prosedürleri ile elde edilen sonuçlara göre standartlaştırmayı amaçlayan D Vitamini Standardizasyon Programının katkıları ile 25OHD testlerinin özgünlüğü ve özgüllüğü artmıştır. NIST standart referans malzemelerinin uygulanmasıyla sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi kullanılarak serum 25OHD'deki laboratuvar varyasyonunda önemli azalmalar gözlenmiştir (54).

2.2.3. Kaynakları

D vitamininin doğal sentez kaynağı deri yoluyla üretimdir, bunun dışında gıdaların çok azı D vitamini içerir. Özellikle yağlı balıklar, mikro-algler ile beslenmeleri nedeniyle derilerinde yüksek düzeyde doğal D vitamini içerirler. Mikro algler ise hem D vitaminini, hem de D3 provitaminini içerir. D2 provitaminini ise birçok mantarda bulunabilir (55).

Previtamin D3, güneş ışığında ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalındığında 7-dehidrokolesterolden ciltte enzimatik olmayan bir şekilde, sıcaklığa bağlı bir tepkime ile sentezlenir. Bu tepkimenin verimi fazladır ve yalnızca yüz ve kolların kısa süreli güneş maruziyetinin dahi günde 200 IU D vitamini alınmasına eş değer olduğu bilinmektedir (56). Ancak oral D vitamini alımına eş değer maruziyetin süresinin ve gereken vücut yüzey alanının tahmini, kişiden kişiye değişebileceğinden zordur ve cilt tipine, rengine, yaşanan coğrafyanın enlemine, günün saatine ve mevsimine göre değişebilir (57).

Cildin uzun süre güneş ışığına maruz kalması, previtamin D3 ve vitamin D3'ün inaktif metabolitlere (lumisterol, takisterol, 5,6-transvitamin D ve suprasterol 1 ve 2) dönüştürülmesi nedeniyle D vitamini intoksikasyonuna yol açmaz. Bunun bir nedeni de güneş ışığı maruziyetinin melanin üretimini uyarmasıdır ve melanin D vitamini üretimini baskılar (58).

2.2.4. Biyokimyasal Mekanizmaları ve Metabolizması

Deriden sentezlenen veya besin yoluyla alınan vitamin D inaktif formdadır ve vücutta aktive edilmesi gerekir. D vitaminin aktif formuna dönüşümünde başlıca işlev sahibi olan organlar böbrek ve karaciğerdir.

Oral yolla alınan D vitamini, serumda D vitamini taşımakla görevli bağlayıcı proteinle beraber hepatik dolaşıma girer. Burada hem deri yoluyla sentezlenen D vitamini hem de ekzojen alınan vitamin metabolize edilir. Bu metabolik yolda görevli enzim olan 25-Hidroksilaz, D vitamininin 25. karbonuna bir hidroksil grubu ekler ve böylelikle 25OHD yani kalsidiol oluşur (59, 60).

Karaciğer tarafından üretilen 25-hidroksivitamin D₂ ve D₃, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak dolaşım yoluyla böbreğe ulaşır. Bu proteinin, D vitamini ve tüm metabolitlerini bağlayan tek bir bağlanma yeri vardır ve dolaşımdaki bağlanma bölgelerinin yalnızca % 3 ila 5'i doludur. Dolayısı ile bu protein nefrotik sendromda olduğu gibi idrarla büyük miktarlarda kaybı olmadıkça D vitamini metabolizmasında hız sınırlayıcı değildir.

Böbrek renal tübüllerine ulaşan 25OHD, vitamin D-bağlayıcı protein kompleksinin hücrelere girişi, reseptör aracılı endositoz yoluyla sağlanır ve bu yolakta yer alan kübin ve megalin isimli proteinler mevcuttur. Bu proteinler böbrek proksimal tübülde salınarak endositozu kolaylaştırır (61). Böbrek tübülüne alınan kompleks hücre içinde ayrılır ve 25OHD vitamini serbestleşir. Tübül hücresinde 24-alfa-hidroksilaz ve 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) enzimleri mevcuttur. Burada vitamin 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) aracılığıyla en aktif formuna yani 1,25-dihidroksivitamin D'ye çevrilir. Plazma 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonu, hem 25OHD'nin mevcudiyetinin hem de 1-alfa-hidroksilaz aktivitelerinin göstergesidir (62).

Böbrek 1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesi; PTH, serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları ve Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF23) tarafından kontrol edilir.

Genellikle plazma kalsiyum düzeyindeki azalmaya bağlı olarak artan PTH ve hipofosfatemide enzim aktivitesini arttırarak nihai olarak 1,25 dihidroksivitamin D üretimini arttırır. 1,25-dihidroksivitamin D ise PTH sentezini ve salgılanmasını engelleyerek 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin negatif geri bildirimle düzenlenmesini sağlar (63).

Ayrıca FGF23, renal proksimal tübüldeki 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini sınırlayarak ve eş zamanlı olarak 24-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu ve 24,25-dihidroksivitamin D (aktif olmayan bir metabolit) üretimini arttırarak 1,25-dihidroksivitamin D'nin renal üretimini inhibe eder (57, 59, 64).

2.3. KALSİYUM

2.3.1. Tanım

Kalsiyum vücutta en çok bulunan beşinci elementtir ve %99 undan fazlası kompleks bir molekül olan kalsiyum fosfat (hidroksiapatit) şeklinde bulunur. Kemikte bulunan kalsiyum, kemiklere hareket gücünü ve dayanıklılığını sağlamanın dışında kan kalsiyum seviyelerini normokalsemik düzeyde tutmak için bir rezervuar görevi görür. Böylelikle insan vücudunda çoğu hayati öneme sahip fonksiyonları mevcuttur. Metabolizması ve işlevi üç ana sistem tarafından idame edilir ve bunlar bağırsak düzeyinde emilim, böbrek düzeyinde yeniden emilim ve kemik döngüsüdür. Bu doku ve sistemlerdeki kalsiyum döngüsü oldukça karmaşık olan bir hormonal düzenleme içindedir. Bu sistem temel olarak PTH, 1,25 Dihidroksi vitamin D, iyonize kalsiyum düzeyi ve kalsiyum duyarlı reseptörlerle çalışır (65-67).

Kalsiyum serumda proteine bağlı, iyonize (serbest) ve kompleks (şelatlı) olmak üzere 3 formda bulunur. Yaklaşık %40-50 si başta albümin olmak üzere proteinlere bağlıdır ve dokular tarafından aktif kullanılmaz. Albümin ve globulin, serumdaki başlıca kalsiyum bağlayıcı proteinlerken, kalmodulin ise hücredeki başlıca kalsiyum bağlayıcı proteindir. Şelatlı yani kompleks formdaki kalsiyum ise çeşitli dokular tarafından emilime veya taşınmaya uygundur (67).

Serum kalsiyumu genellikle kalsiyum fosfat, kalsiyum karbonat ve kalsiyum oksalatın iyonik kompleksleri şeklinde şelatlanır. Son olarak serum kalsiyumunun yaklaşık yarısını oluşturan serbest kalsiyum, vücut tarafından fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için kullanılır. Serum kalsiyum konsantrasyonu 8,8 ila 10,4 mg/dL aralığından uzaklaşırsa hipokalsemi ve hiperkalsemi durumları ortaya çıkar (68).

2.3.2. Fonksiyonu

İyonize kalsiyum, iskelet kasının kasılmasında sarkoplazmik retikulumda depolanmasının ardından salınması ile ilişkili bir aksiyon potansiyeli oluşturarak yer alır. Daha sonra tropomiyozin adı verilen proteine bağlanarak yine kas kasılmasında

önemli işleve sahip başka proteinler olan aktin ve miyozin etkileşimini sağlar bu da kas lifinde kasılmaya neden olur.

Düz kas kasılması sırasında ise diğer mekanizmalarla yine sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestleşir ve hücre zarı üzerindeki ligand kapılı ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları, hücre dışı kalsiyumun hücreye girmesine izin verir. Kalmodulin, kalsiyum iyonlarını bağlar ve miyozin başını fosforilazlamak için miyozin hafif zincir kinazı aktive eder, bu kompleks aktine bağlanır ve düz kas kasılmasına neden olur.

Kalp kası hem aksiyon potansiyelleri hem de hücre dışı kalsiyum akışı tarafından yönetilir. Aksiyon potansiyeli, sarkoplazmik retikulumdan ek kalsiyum salınımını güçlendiren içe doğru bir kalsiyum akışını tetikler. Bir kalp kası hücresinin kasılması, bitişik hücrelere interkalasyonlu diskler aracılığıyla iletilir, böylece kalp kasının senkronize kasılmasına izin verilir (69, 70).

İyonize kalsiyum ayrıca protein kinazları aktive etme, enzim fosforilasyonu ve adrenalin, glukagon, ADH, sekretin ve kolesistokinin gibi hormonlara kofaktör olmak gibi birçok mikrobiyolojik fonksiyonda da rol oynar (70).

2.3.3. Eksikliği

Kalsiyumun tek kaynağı diyetle alımdır. Kalsiyum eksikliği toplam kemik kütlesinde azalma ve kemik mineralizasyonunda azalmaya bağlı kırıklarla belirti verir. Ve hızlı metabolizması olan bünyelerde (infant, adölesan, gebe vb) kalsiyum eksikliği

2.3.4. Diyet Önerileri-Besin Kaynakları

Kalsiyum için öneriler 2010 yılında DRI'da (Amerika Ulusal Bilimler Akademisi Tıp Enstitüsü tarafından geliştirilen beslenme önerileri sistemi) güncellenmiştir. Önerilen alım miktarı 1-3 yaş arası çocuklar için 700 mg/gün, 4-8 yaş arası çocuklar için 1000 mg/gün, ergenler için 1300 mg/gün, kadınlar için 1200 mg/gün, 51 yaşın üzerinde erkekler ve 70 yaşın üzerinde kadınlar için 1200 mg olarak revize edilmiştir (72).

Kalsiyumun doğal besin kaynakları öncelikle süt ürünleridir. Bir bardak süt veya yoğurt yaklaşık 300 mg kalsiyum içerir. Kalsiyum ile zenginleştirilmiş birçok paketli gıda ulaşılabilir durumdadır. Bitkisel kaynaklı olan kalsiyum ile zenginleştirilmiş soya sütü, hayvansal süt ürünlerine yakın oranda kalsiyum içerir (73).

2.3.5. Hiperkalsemi ve Klinik Önemi

Hiperkalsemi serum kalsiyum düzeyinin yaşlara göre belirlenen standart üst sınırdan (genellikle 10,5 mg/dL den) fazla olması ile ortaya çıkan tablodur.

Hafif hiperkalsemi (11.5 mg/dL'den az) genellikle asemptomatiktir. Kalsiyumun 11,5 mg/dL'nin üzerindeki yükselmeleri bulantı, kusma, mental durum değişikliği, baş ağrısı, konfüzyon, karın veya yan ağrısı, kabızlık, depresyon, halsizlik, miyalji, artralji, poliüri, polidipsi ve noktüri gibi non spesifik semptomlara yol açabilir. Fizik muayene bulguları hipertansiyon, bradikardi, hiperrefleksi ve dil fasikülasyonlarını içerir. Hiperkalsemi tanısı, PTH aracılı ve PTH aracılı olmayan nedenler olarak ikiye ayrılır. PTH aracılı hiperkalsemi, yüksek PTH seviyelerine yanıt olarak artan bağırsak kalsiyum emilimine bağlıdır. PTH aracılı olmayan hiperkalsemi, malignite, granümatöz bozukluklar, farmakolojik ajanlar, endokrinopatiler ve genetik nedenlere bağlı olabilir (74). Hiperkalsemi nedenleri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Hiperkalsemi nedenleri

Paratiroid ilişkili	Paratiroid ilişkili olmayan	İlaçlar	Diğer
Primer hiperparatiroidizm Genetik varyantlar	Malignite ilişkili hiperkalsemi	Tiazid diüretikler	Hipertiroidi
• Multiple endokrin neoplazi sendromu	• PTHrP sekresyonu	Lityum	Akromegali
• Familial izole hiperparatiroidizm	• Kalsitriol artışı	Teriparatid	Feokromositoma
• Hiperparatiroidizm-Çene tümör sendromu)	• Osteolitik kemik metastazı	Yüksek doz A Vitamini	Adrenal yetmezlik
Familial hipokalsiürik hiperparatiroidizm	Vitamin D intoksikasyonu	Teofilin toksisitesi	İmmobilizasyon
Tersiyer hiperparatiroidizm(renal yetmezlik	Granülamatoz hastalıklar		Parenteral nutrisyon
PTHrP: PTH- salgılayıcı hormon			Süt- alkali sendromu

2.3.6. Hipokalsemi ve Klinik Önemi

Hipokalsemi serum kalsiyum düzeyinin 8,5 mg/dl altına düşmesi ile ortaya çıkan elektrolit imbalansıdır. Akut hipokalsemi (8,5 mg/dL'den az) senkop, konjestif kalp yetmezliği, uyuşma ve karıncalanma, kas spazmları ve tetani, bronkospazm ve hırıltılı solunum, laringospazm ve disfaji, sinirlilik, depresyon, yorgunluk ve nöbetlere yol açabilir. Kronik hipokalsemi, kaba saçlara, kırılğan tırnaklara, sedef hastalığına, kuru cilde, kaşıntıya, kötü diş yapısına ve katarakta neden olabilir. En yaygın fizik muayene bulguları, sinirsel aşırı uyarılabilirlik, psikolojik rahatsızlıklar ve kardiyak aritmilerdir. Chvostek ve Trousseau işaretleri hipokalsemik durumların göstergesidir.

Tablo 7. Hipokalsemi nedenleri

Düşük PTH	Yüksek PTH
Genetik hastalıklar - Anormal paratiroid bez gelişimi - Anormal PTH sentezi - Kalsiyum duyarlı reseptör aktive edici mutasyon Postoperatif süreç(tiroidektomi, paratiroidektomi, derin boyun diseksiyonu vb)	Vitamin D eksikliği veya direnci PTH direnci - Missens mutasyon - Psödohipoparatiroidizm - Hipomagnezemi
Otoimmün hastalıklar - Otoimmün poliglandüler sendrom - Kalsiyum duyarlı reseptör antikoru ilişkili izole hipoparatiroidizm Paratiroid bez infiltrasyonu (malignite, demir, granülamatozis)	Renal hastalıklar Kalsiyum kaybı - Hipofosfatemi - Tümör lizis sendromu - Akut pankreatit - Osteoblastik metastaz - Akut solunumsal alkaloz - Sepsis
Paratiroid bezin radyasyona maruz kalması Aç kemik sendromu(paraidektomi sonrası) HIV enfeksiyonu	
İlaçlar	Magnezyum ilişkili
Kemik rezorbsiyon inhibitörleri (bifosfonat, kalsitonin vb) Kalsiyum şelatörleri (EDTA, sitrat, fosfat) Foskarnet Gödalimum içeren kontrast maddeler Fenitoin Florür zehirlenmesi	Hipomagnezemi(normal, düşük veya yüksek PTH ile birlikte)

Hipokalsemiye tanısal yaklaşımda ilk basamak, gerçek hipokalsemiyi hipoalbuminemiye bağlı yapay hipokalsemiden ayırmak için serum albümini ölçülerek düzeltilmiş kalsiyum hesabının yapılmasıdır. Albümin normalse, hipokalseminin, aç kemik sendromu olarak bilinen hızlı hipokalsemiye yol açan hipoparatiroidizm gibi bir PTH bozukluğundan kaynaklanıp kaynaklanmadığını belirlemek için PTH seviyeleri kontrol edilmelidir. PTH seviyeleri normalse, kalsiyum seviyelerinin diğer elektrolit anormalliklerinden etkilenip etkilenmediğini belirlemek için magnezyum, D vitamini ve fosfat seviyeleri kontrol edilebilir (75, 76). Hipokalsemi nedenleri Tablo 7’de sunulmuştur.

2.3.7. Klinik Kullanımı

Kalsiyum takviyesi genellikle oral yolla alınan tuzlar şeklinde reçete edilir ve karbonat, fosfor ve sitrat formunda kullanımı yaygındır. Genellikle kapsül veya tablet şeklinde olsalar da kalsiyum ile zenginleştirilmiş içilebilir meyve suyu formları da mevcuttur. Kalsiyum takviyesi reçete edilen bozukluklar üç ana grupta incelenebilir (77, 78).

- Absorbe edilecek kalsiyum miktarı artırılarak tedavi edilebilen malabsorbsiyonlar (Örn hipoparatiroidizm, barsak ilişkili malabsorbsiyon sendromları vb).
- Diğer elektrolit bozukluklarında kompleks molekül oluşturularak atılım sağlanan hastalıklar (KBY’de fosfor bağlayıcı olarak kalsiyum kullanımı gibi).
- Mide asiditesi bozukluklarının tedavisinde (antiasit olarak kalsiyum karbonat kullanımı gibi).

2.3.8. Toksisitesi

Günlük alımda tolere edilebilir en yüksek miktar ergenler ve yetişkinler için 2500–3000 mg, çocuklar için 2500 mg ve bebekler için 1000-1500 mg dır. Bu seviyelerin üzerindeki alımlar hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olarak

nefrolitiazis, vasküler ve yumuşak dokuda kalsifikasyonla ilişkili yan etki riskini artırır (72, 74).

2.4. COVID-19 PANDEMİSİ

2.4.1. Coronavirüsler

Coronavirüsler zarflı pozitif sarmallı RNA virüsleridir. Tam genom dizileme ve filogenik analiz, COVID-19'a neden olan koronavirüsün, şiddetli akut solunum sendromu (SARS) virüsü ve birkaç yarası koronavirüsü ile aynı alt cinste, ancak farklı bir dalda bir beta koronavirüs olduğunu göstermiştir (79). En benzer RNA dizisi iki yarası koronavirüsüne benzer olduğundan yarasalar birincil kaynak olarak değerlendirilse de COVID-19 virüsünün doğrudan yarasalardan mı yoksa aracı mekanizmalarla mı bulaştığı hala bilinmemektedir (80).

2.4.2. COVID-19

2019'un sonunda, Çin'in Hubei Eyaletindeki bir şehir olan Wuhan'da bir dizi pnömoni vakasının nedeni olarak yeni bir koronavirüs tespit edildi. Virüs hızla yayılarak önce Çin genelinde bir salgına neden oldu ve aylar içinde hızla yayılarak küresel bir salgın meydana geldi. Şubat 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 koronavirüs hastalığı anlamına gelen COVID-19 hastalığını belirledi. COVID-19'a neden olan virüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2); daha önce 2019-nCoV olarak adlandırılıyordu (81).

2.4.3. Epidemiyoloji-Bulaş

COVID-19'un esas bulaş şekli insandan insana solunum yolu ileidir. Özellikle iki metre ve altındaki yakın mesafeli temasta, öksürük, hapşırık veya konuşma sırasında solunum partikülleri ile temas eden başka bir kişiye bulaşabilir. Kontamine yüzeylerle ten teması sonrası temas eden uzuv özellikle eller, burun ve ağızla temas ederse bulaş olabileceği gösterilmiştir. Burda esas bulaş yolu ten teması değil solunum partikülleri ile temas olarak düşünülmektedir.

2.4.4. Pandemi Süreci ve Kısıtlamalar

Araştırmanın kapsadığı tarih olan Nisan 2020 ve Nisan 2021 arası ülkemizde ciddi tedbirlerle bulaş hızı düşürülmeye çalışıldı. Mart 2020 itibariyle 65 yaş üstü kişilere sokağa çıkma kısıtlaması, belirli işletmelerde çalışma saatlerinde kısıtlama, bazılarında kapatılma, toplu törenlerinin yasaklanması, toplu taşıma araçlarına kişi sınırlaması konulması, şehirlerarası geçişlerin özel izin dâhilinde olmadıkça engellenmesi gibi önlemler alınmaya başlanmış ve Nisan 2020 tarihinde neredeyse tamamı yürürlüğe konmuştur (İçişleri Bakanlığı, 2021a).

Taziye evleri ziyaretleri sınırlanmış, spor müsabaka ve faaliyetleri ikinci bir karara kadar ertelenmiş, topluluk gerektiren sanatsal faaliyetlere ara verilmiştir (Cumhurbaşkanlığı, 2021). Ayrıca 71 ülke ile uluslararası uçuşlar yasaklanmıştır (SHGM, 2021).

Yüksek Öğrenim Kurumu (YÖK) kapsamında tüm üniversitelerin ve Milli Eğitim Bakanlığı'na (MEB) bağlı tüm okulların ilk olarak 30 Nisan 2020 tarihine kadar uzaktan eğitimle sürdürülmesi kararı alınmıştır (MEB, 2021). Bakanlıklar kapsamındaki çoğu kurum ve kuruluş esnek çalışma sistemine geçmiştir (İçişleri Bakanlığı, 2021b).

Ülkemizde 2021 Mayıs itibariyle normalleşme adımları başlatılmıştır. Bulaş riski az olarak öngörülen sektör faaliyetleri normalleştirilmiştir (İçişleri Bakanlığı, 2021c). Mayıs ayı itibariyle sokağa çıkma kısıtlamalarında azaltılma başlatılarak şehirlerarası geçişler izin kapsamından çıkarılmıştır (İçişleri Bakanlığı, 2021d). Bu normalleşme adımları başta 30 büyükşehir ve Zonguldak ili kapsamında atılırken 2021 de dağılım göz önüne alınarak diğer iller de dâhil edilmiştir. Önlemlerin bazıları devam ederken örneğin nikâh merasimleri için kişi ve mesafe sınırı göz önüne alınarak kısıtlamalar gevşetilmiştir (İçişleri Bakanlığı, 2021e). Ancak alınan normalleşme kararlarını takiben Eylül ayı gelmesi ve mevsim normalleriyle salgın riskinin artışı nedeni ile tekrar geri adım atılmıştır. Özellikle bulaş riskini belirgin arttırdığı düşünülen eğitim kurumlarında yeniden uzaktan eğitim kararı alınmıştır (YÖK, 2021; MEB, 2021). Eylül ve ekim aylarında tam kapanma önlemi alınmamıştır çünkü virüs mutasyonu, çalışma şekilleri, eğitim süreçlerinin aksaması vb durumlar göz önüne alınarak yayılma durumu düşük riskli kalacak şekilde kısmi önlemlere devam

edilmiştir. Ancak kasım ayı itibariyle vaka sayıları artmasıyla yerel yönetimlerin çoğu karar alarak kişi sayısı artan etkinliklerde kısıtlamaya gidilmiştir (İçişleri Bakanlığı, 2021f).

Kısıtlama tedbirlerinin kati olanı tüm yaş gruplarını kapsayan akşam saat 21.00'da ve hafta sonları tamamen olmak üzere sokağa çıkma yasağı 1 Aralık 2020 tarihinden itibaren uygulanmaya başlamıştır. Bu süre zarfında lokanta, restoran ve kafe gibi işletmelere kısıtlama getirilmiş fakat paket servis uygulaması devam ettirilerek işletmelerin ekonomik anlamda zarara uğramasının önüne geçilmeye çalışılmıştır (İçişleri Bakanlığı, 2021g). 2021 başlarında normalleşme adımlarının illerin günlük vaka durumunun belirlenmesi ve Bilim Kurulu tavsiye kararlarıyla uygun planlanması karar verilmiştir (İçişleri Bakanlığı, 2021h).İller risk durumuna göre 3 kategoriye ayrılarak belirli aralıklarla kısıtlama kuralları bu kategorilere göre il bazında düzenlenmiştir. Araştırmamız bu kararlara eş zamanlı olan Nisan 2021 itibariyle sona ermektedir.

2.4.5. COVID Pandemisi ve Çocuklar

2.4.5.1. Çocuklarda COVID epidemiyolojisi

Yapılan çalışmalarda çocuklar daha az etkilenmiş görülse de her yaştan çocuğun COVID-19 hastalığına yakalanabildiği hatta toplam vakaların %1 ile %5 arasının çocuklardan oluştuğu bildirilmiştir (82-84). Test kriterleri ve yaklaşım bölgelere ve zamana göre değişse de ABD, Çin, Güney Kore gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda benzer veriler elde edilmiştir (85-87).

2.4.5.2. Çocuklarda COVID-19 seyri

Covid-19 seyri ve klinik manifestasyonları erişkinlere benzer olsa da kayda geçmiş daha az çocuk vaka mevcuttur (84).Ayrıca çocuklarda erişkinlerden daha hafif seyrinde olduğu gösterilmiştir (88). Bildirilen ve test pozitifliği ile konfirme edilen 2572 pozitif çocuk vakada yapılan bir çalışmada ortalama yaş 11 (0-17 yaş) ve %57 erkek çocuk olduğu gösterilmiştir (89). Klinik açıdan Covid-19 enfeksiyonu farklı yaşlarda benzer belirti gösteriyor gibi görünmektedir. Daha küçük çocuklarda ateş ve minimal

solunum sıkıntısı semptomlarına yol açsa da çocukluk yaş gruplarının tamamında en sık semptomlar ateş ve öksürüktür (89, 90).

2.4.5.3. Çocuklarda COVID-19 salgınının fiziksel etkileri

Pandemi sürecinde sağlık sistemi yükünün artması ve seyahat/sokağa çıkma kısıtlamalarından dolayı çoğu rutin sağlık hizmeti ile kullanımı aksamıştır. Bunun bir diğer nedeni ise bazı ailelerin kısıtlamalar ve salgın endişesi ile sağlık kurumuna başvurusunun azalmasıdır. Hatta rutin aşı programları bile sekteye uğramış olup tüm dünya çocukları için aşı ile önlenen hastalık riski artmıştır (91). Kısıtlamalar nedeni ile milyonlarca çocuk eğitimini evde sürdürmek durumunda kalmış ve sosyal aktivelerde sınırlandırılmışlardır. Tüm bu sınırlamalar hareketsiz kalma ve buna bağlı vücut kitle indeksinde (VKİ) artışa, immünitede azalmaya neden olmuştur. Azalan fiziksel aktivite ayrıca çocuklarda ekran bağımlılığını (92). Sosyal izolasyon ve kısıtlama sürecinin çocukları karşı karşıya bırakabileceği sağlık sorunları ve çözüm önerileri Tablo 8’de belirtilmiştir.

2.4.5.4. Çocuklarda COVID-19 salgınının psikososyal etkileri

Birleşmiş Milletler Eğitim, Bilim ve Kültür Örgütü'ne (UNESCO) raporuna göre, kısıtlamalar kapsamında dünya çapında yaklaşık 1,5 milyar çocuk ve ergen okula gitmemiştir(93). Çocuklu aile ortamlarında değişikliklerin uzaktan eğitime entegrasyonu ebeveynler için de stresli ve daha zor hale gelmiştir. Ev içi yükte artış ve pandeminin kendi stresi tüm aileler üzerinde baskıya neden olmuştur. Çocuğun hareketliliği ve sosyal hayatının dâhil olduğu kısıtlamalar daha saldırgan davranışlara neden olabilmektedir. Anlamlı sayıda anksiyete ve depresif davranışı olan kişilerin yaygınlığında artış riski mevcuttur. Uzaktan eğitim süreci ile tüm zamanını evde geçiren çocuklar ile ebeveyn teması artmış ve bu süreçte kendi stresinde de artış olan ebeveynin çocuğun sağlığını da etkileyebilmesi beklenmektedir (94). Ayrıca okullarından uzak kalan çocuklar temel sosyal ilişkileri olan okul arkadaşları ve öğretmenlerinden uzaklaşarak ruhsal sağlık sorunları için risk altında kalmıştır.

Tablo 8. COVID-19 İçin Ülke Çapında Uzun Süreli Kısıtlama Sürecinde Olası Sağlık Sorunları ve Çözüm Önerileri

Sağlık sorunu	Risk artışı olan hastalıklar	Öneriler
Fiziksel aktivite yetersizliği	Osteoporoz Kalp-damar hastalığı Kanser Diyabet Demans	Dışarıda egzersiz yaparken yeterli mesafe bırakılması Kapalı mekanda egzersiz yapılması Video veya uygulama güdümlü ekipmansız eğitim kullanılması Merdiven kullanımı
Vücut ağırlığının artması	Diyabet Kalp-damar hastalığı Pulmoner emboli Kanser Bel ağrısı Osteoartrit/Kireçlenme	Hipokalorik diyetler Azaltılmış toplam yağ içeriği düşük karbonhidratlı ve yüksek proteinli yiyeceklerin tercih edilmesi Diyet lifi alımını arttırma Diyetin immünomodülatör gıdalarla desteklenmesi
Davranışsal bağımlılık	Psikolojik rahatsızlıklar Nörolojik komplikasyonlar Kas-iskelet sistemi bozukluğu Tromboz	Elektronik cihazların kontrollü ve dengeli kullanımı Kullanım süresini kontrol eden yazılım programları Kişisel döküm çıkarmak Dışardan kontrol edilmeyi sağlamak
Güneş ışığına yetersiz maruz kalma	D vitamini düzeyinde düşüklük İsteksizlik	D vitamini takviyesi D vitamini ile zenginleştirilmiş besin tüketmek
Sosyal izolasyon	Depresyon Kaygı Sağlık anksiyetesi	Yiyecek ve temel ilaçların sağlanması Sosyal bakım önlemlerini güçlendirmek Akıllı telefon veya sosyal medya ile daha sık iletişim

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel pediatri polikliniklerine 11.03.2019 ile 11.03.2021 tarihleri arasında ayaktan başvurarak; klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucunda nutrisyonel rikets (NR) tanısı alan 16 yaş ve altı olgular dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen hastalar 11.03.2020 öncesi ve sonrası olarak iki gruba ayrıldı. Yeni coronavirus hastalığı (COVID 19) pandemisinin başlaması ile virus bulaşını önlemek amaçlı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ilk vakanın görüldüğü Mart 2020 tarihinden sonra 11.03.2020 itibari ile sosyal temasın azaltılmasına yönelik seyahat kısıtlaması, sokağa çıkma yasakları, toplu alanlara girme yasağı, evden çalışmanın teşvik edilmesi gibi bir seri önlemler alındı. Birçok işyeri, restoran ve okullar kapatıldı. Bu kısıtlamalar 1 Temmuz 2021 tarihine kadar aralıklı olarak devam etti. Bu nedenle 11.03.2020 tarihi öncesindeki bir yıl boyunca hastaneye başvurup NR tanısı alan hastalar pandemi öncesi grubu oluştururken, 11.03.2020 ve sonrasındaki bir yıl içinde NR tanısı alan hastalar ise pandemi sırasında NR tanısı alan grubu oluşturdu.

Olguların dosya verileri hastane bilgi yönetim sistemi (NUCLEUS) üzerinden retrospektif olarak tarandı ve kaydedildi. Polikliniğe başvuran olgulardan parathormon yüksekliği olan olgular taranarak içlerinden eşlik eden laboratuvar bulgusu (alkalen fosfataz yüksekliği, hipokalsemi, hipofosfatemi ve vitamin D düzeyi düşüklüğü olanlar, bununla beraber fizik muayene ve veya radyolojik bulguları rikets tanısı ile uyumlu olan hastalar dâhil edildi. Nutrisyonel rikets tanılı olgulardan genetik riketsler, kronik hastalık ilişkili riketsler (çölyak vb malabsorbsiyon, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar vb), prematüriteye bağlı metabolik kemik hastalığı olanlar, antiepileptik kullanan hastalar dâhil edilmedi.

Nutrisyonel rikets tanılı olgular, dosya verilerinden pandemi öncesi/ pandemi sırasında olarak kategorize edildi. Dosya kayıtlarından yararlanılarak hastaların cinsiyet, yaş (ay cinsinden), uyruk, başvuru şikâyeti, antropometrik ölçümleri, yaşa göre boy ve ağırlık persentilleri ile ilgili veriler toplandı. Hasta anamnezlerinden D vitamini profilaksisi alma durumu, anne sütü alma durumu belirlendi. D vitamini

proflaksisi alma durumu aldı almadı, düzenli ve düzensiz aldı olarak kategorize edildi. D vitamini proflaksisi aldı ise preparatın adı ve dozu kaydedildi. Anne sütü alma durumu, ilk 6 ay yalnızca anne sütü alanlar, İlk 6 ay anne sütüne ek olarak tamamlayıcı beslenme ürünü alanlar ve hiç anne sütü almayanlar olarak kategorize edildi.

Hastaların mevcut tetkiklerinde 25 OH Vitamin D, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri not edildi. Radyolojik olarak tetkik edilen hastaların sol el bilek grafileri tarandı. Tanı alan tüm hastaların sonuç için başvurup başvurmadiğı, başvurdu ise verilen tedaviler belirlendi. Hastaların kalsiyum replasmanı alma durumuları ve kalsiyum tedavisinin uygulama yolu (oral veya intravenöz), D vitamini tedavisinin verilme süresi, dozu kaydedildi. Takipte olan hastaların kontrol biyokimyasal parametrelerden kalsiyum (hipokalsemi varsa) ve parathormon düzelme zamanı ay cinsinden not edildi.

Hastalar başvuru şikâyetleri; şikâyeti olmayanlar, boy kısalığı, hipokalsemik nöbet, kasılma, tetani, kemik deformitesi, yürüme bozukluğu veya gecikmesi, enfeksiyon, anemi, fontanel genişliği, gastrointestinal semptomlar, iştahsızlık-halsizlik ve diğer sebepler olarak kategorize edildi.

Çalışmamızda olguların laboratuvar düzeylerinde D vitamini düzeyi ng/mL (25-80 ng/mL), kalsiyum düzeyi mg/dL (8,5-10,5 mg/dL), fosfor düzeyi mg/dL (4,5-5,5 mg/dL), parathormon düzeyi pg/mL(0-67 pg/mL), alkalen fosfataz U/L (103-373 U/L) biriminde not edildi ve uygun aralıklar belirlendi.

Genel pediatri polikliğinde antropometrik değerlendirmede ağırlık; taşınabilen 100 grama duyarlı Desis© marka tartı aleti ile düz bir zemine sıfıra ayarlandıktan sonra hastanın başvuru anında kıyafetlerini olabildiğince çıkarmış olması gözetilerek ağırlık ölçümü yapılmaktadır. Göstergedeki değer kilogram (kg) cinsinden not edilmektedir. Boy ölçümü; Desis© marka boy ölçer ile hastaların topukları çıplak ve birleşik olarak arka yüzeye dayandırılarak sabit durmaları sağlanarak boy ölçerin aparatı başın verteksi üzerine indirilerek santimetre (cm) cinsinden yapılmaktadır. Elde edilen boy ve ağırlık ölçümleri genel pediatri polikliniğinde çalışan doktorlar tarafından, 2006 yılında Neyzi ve arkadaşlarının yayınlamış olduğı Türk çocuklarının normal büyüme referans eğrileri kullanılarak not edilmiş ve değerlendirilmiştir.

Genel pediatri kliniğinde Nutrisyonel Rikets şüphesi / bulgusu bulunan her hastadan kan numunesi alınmaktadır ve takibinde gerekli görülürse radyografik olarak X-ray ile sol el bilek grafisi değerlendirmesi yapılmaktadır. Hastanemiz laboratuvarında kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri Beckman Coulter AU500, parathormon ve D vitamini kemiluminesans metodu (Advia Centaur© X-P) ile çalışılmaktadır. Olguların radyografik değerlendirilmesinde GE© X Ray cihazı kullanılmıştır.

Çalışma için gerekli etik kurul onayı 2020-KAEK-141/246 karar numarası ile T.C. SBÜ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Ek-1). Retrospektif ve kesitsel bir araştırma olarak planlanan çalışma, Helsinki Deklarasyon Kararları'na ve Hasta Hakları Yönetmeliği'ne, ayrıca etik kurallara uygun olarak yürütüldü.

İstatiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) For Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Olgularda tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Sayısal parametrik değişkenler ortalama $\pm$ SDS (minimum- maksimum), non parametrik değişkenler ortanca (minimum-maksimum) değerler ile ifade edildi. Sayılar toplam olgu sayılarına göre yüzde olarak belirtildi. Pandemi öncesi ve pandemi sırasındaki olgular arasındaki farklar, normal dağılan olgular için student-t testiyle, normal dağılım göstermeyen olgular ise Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Niteliksel veriler Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Verilerin pasta ve bar grafikleri ile dağılımları gösterildi. İstatistiksel anlamlılık değeri $p<0.05$ olarak alındı.

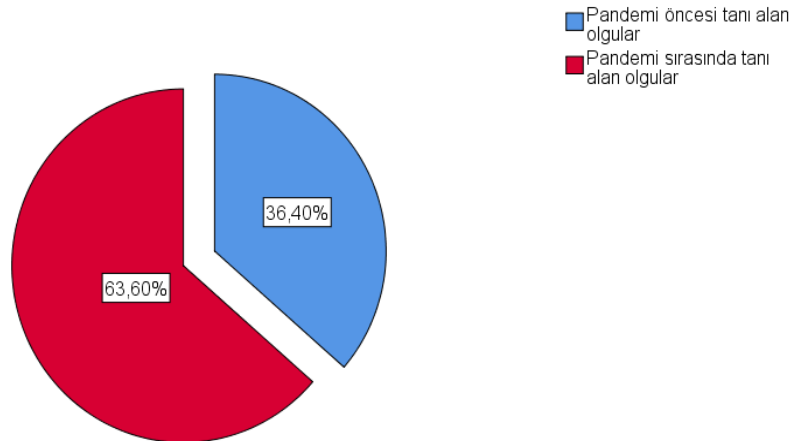
4. BULGULAR

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Çocuk Polikliniği'ne 11.03.2019 ile 11.03.2021 tarihleri arasında başvuran 16 yaş altı, kronik sistemik hastalığı olmayan, nutrisyonel rikets tanısı alan toplam 500 hasta dâhil edildi.

4.1. OLGULARIN PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA DAĞILIMI, TÜM BAŞVURULAR İÇİNDEKİ YERİ

Pandemi öncesi 11.03.2019 ile 11.03.2020 tarihleri arasında (pandemi öncesi dönem) genel pediatri polikliniklerine toplam 51251 hastanın başvurduğu ve bu hastalar içerisinde toplam 182 (%0,35) hastaya nutrisyonel rikets tanısı konulduğu görüldü. 11.03.2020 ile 11.03.2021 tarihleri arasında (pandemi sırasındaki dönem) ise genel pediatri polikliniklerine toplam 24185 hasta başvurusunun olduğu ve bu başvurular içerisinde nutrisyonel rikets tanısı alan hasta sayısının 318 (%1,3) olduğu tespit edildi. Aynı süre içerisinde pandemi sonrası nutrisyonel rikets sıklığının pandemi öncesine göre 3,7 kat arttığı görüldü.

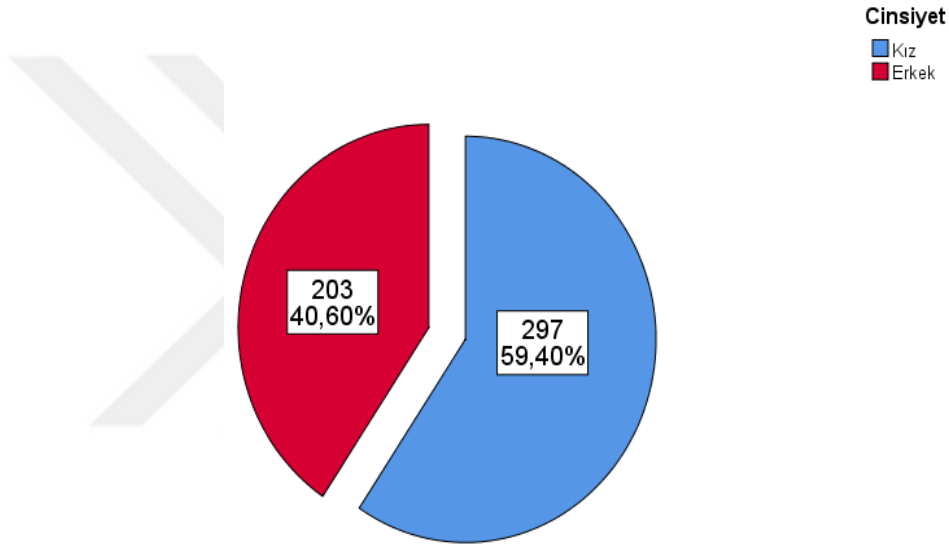
Çalışmaya dâhil edilen 500 nutrisyonel rikets olgusunun %36,4'ü (n:182), pandemi öncesi dönemde tanı alırken, %63,6'sı (n:318) pandemi sırasında tanı almıştı. Olguların pandemi zamanına göre dağılımı şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4. Nutrisyonel rikets tanılı olguların tanı alma dönemine göre dağılımı

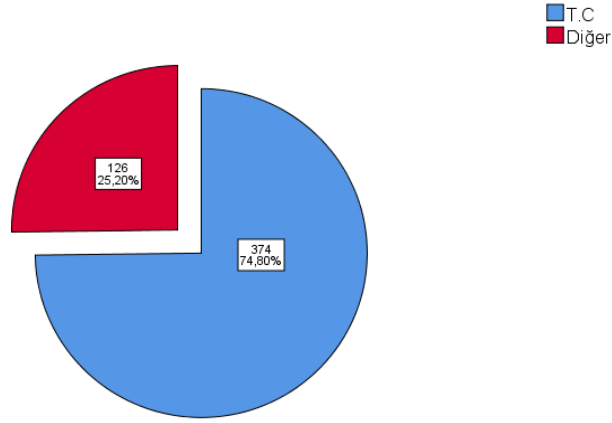
4.2. NUTRİSYONEL RİKETS TANISI ALAN HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dâhil edilen 500 olgunun 203 (%40,6) tanesi kız, 297(%59,4) tanesi erkekti. Çalışmaya dâhil edilen olguların cinsiyet dağılımı şekil 5’te sunulmuştur. Pandemi öncesi 182 olgunun 105(%57,6) tanesi kız, 77(%42,4) tanesi erkekti. Pandemi sonrası tanı alanlarda ise toplam 318 olgunun 192(%60,3) tanesi kız, 126 (%39,7) tanesi erkekti. İki grup arasında cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,55$).



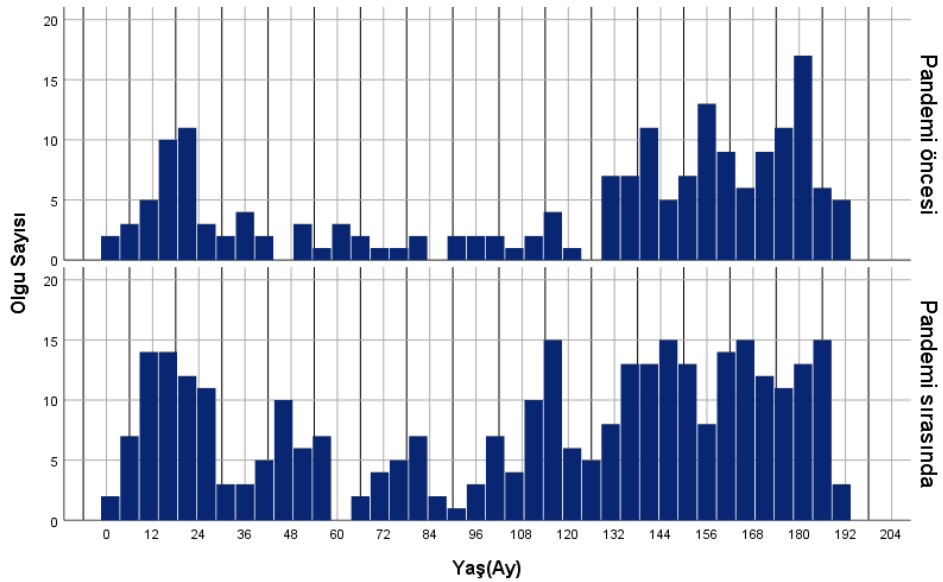
Şekil 5. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya dâhil edilen tüm vakalarda toplam 500 vakadan 126(%25,2) tanesi yabancı uyruklu, 374(%74,8) tanesi T.C uyruklu hastalardan oluşmaktaydı. Pandemi öncesi gruptaki 182 olgunun %77’si (n:140) T.C. uyruklu iken, %23’ü (n:42) yabancı uyruklu hastalardan oluşmaktaydı. Pandemi sırasında tanı alan 318 olgunun ise %73’ü (n:234) T.C uyruklu iken %27’si (n:84) yabancı uyruklu olarak belirlendi. Pandemi sonrası NR tanısı alan hastalar içerisinde yabancı uyruklu oranında istatistiksel anlamlı farklılık olmasa da ($p=0,40$) artış olduğu görüldü. Olguların uyruklarına göre dağılımı şekil 6’da belirtilmiştir. Bununla birlikte NR insidansına bakıldığında yabancı uyruklu hastalarda 1154/100000 olarak belirlenirken T.C uyruklu başvurulardaki oran ise 579/100000 idi.



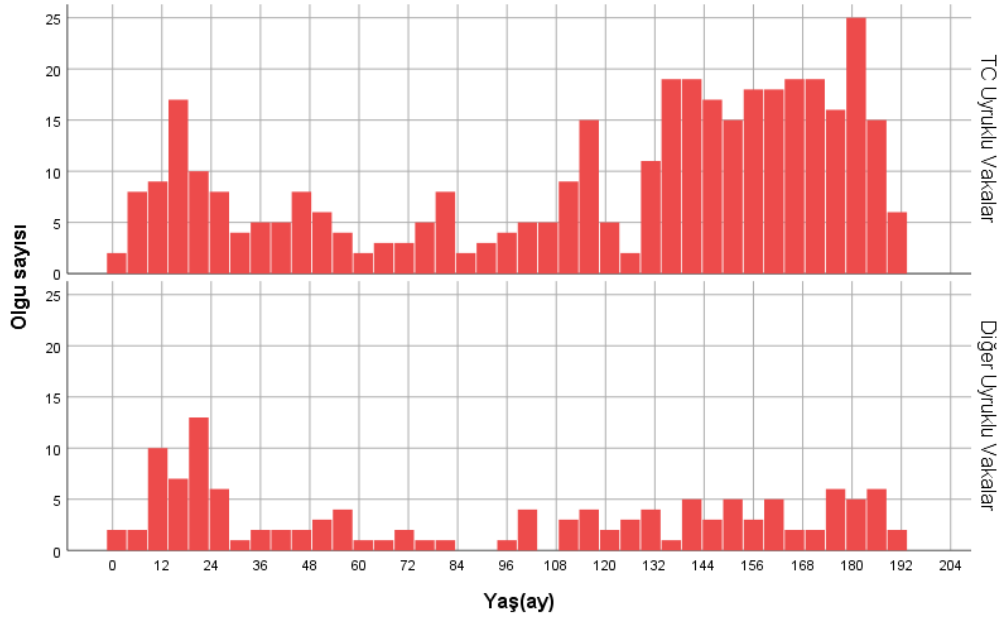
Şekil 6. Tüm Olguların Uyruklarına Göre Dağılımı

Her iki dönemde de tanı alan olguların yaş dağılımlarının, normale uymadığı görüldü. Tüm olguların yaş ortancası 134 (min-max;1-191) ay idi. Pandemi öncesi olguların yaş ortancası 142(min-max;1-191) ay iken pandemi sırasında tanı alan olguların yaş ortancası ise 122 (min-max;3-190) aydı. Pandemi öncesi ve pandemi sırasında tanı alan gruplarda yaş dağılımları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.16$). Her iki grupta da vakaların ilk 36 ay ve adolesan dönemde olmak üzere iki kez pik yaptığı görüldü. Olguların pandemi öncesi ve sırasında yaşa göre vaka dağılım grafiği şekil 7’de belirtilmiştir.



Şekil 7. Olguların Pandemi Öncesi Ve Sırasında Yaşa Göre Vaka Dağılım Grafiği

Yabancı uyruklu ve T.C. vatandaşı olan hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında T.C vatandaşı vakaların 12 yaş üzerinde yoğunlaştığı, yabancı uyruklu hastaların ise 6-24 ay arasında sıklığı görüldü. Yaş dağılımları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0,05$). Olguların uyrukları ve yaşlarına göre dağılımı şekil 8’de belirtilmiştir.



Şekil 8. Yabancı uyruklu ve T.C. vatandaşı olan hastaların yaş dağılımları

4.3. NUTRİSYONEL RİKETS OLGULARININ BAŞVURU SEBEPLERİ

Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların %4’ü (n: 20) başvuru anında herhangi bir şikâyet belirtmez iken hastalarının %96’sının (n:480) başvuru anında şikâyeti mevcuttu.

Her iki dönemdeki tüm semptomatik olgular ele alındığında %51’inin (n:246) başvuru anındaki şikâyetleri nutrisyonel riketse özgü olmayan semptomlardan oluşmaktaydı. Kategorize edilerek rikets ile ilişkilendirilen ve en sık görülen şikâyetler sırası ile boy kısalığı (%13), kemik deformitesi ve/veya yürüme bozukluğu (%11) ve iştahsızlık-halsizlik (%10) idi. Hipokalsemik nöbet şikâyeti ile başvuran olgu sayısı ise 8 (%1,7) idi.

Tablo 9. Hastaların Pandemi Öncesi Ve Pandemi Sırasında Başvuru Nedenlerinin Dağılımı

Başvuru Nedeni	Pandemi öncesi N(%)	Pandemi sırasında N(%)	P
Aseptomatik	15(%8,1)	5 (%1,5)	0,071
Boy kısalığı	28(%15,2)	34(%10,6)	0,121
Hipokalsemik nöbet/kasılma/tetani	2(%1)	6(%1,8)	0,754
Kemik deformitesi/yürüme bozukluğu	30(%16)	23(%7,2)	0,234
Enfeksiyon	8(%4,3)	17(%5,1)	0,456
Anemi	8(%4,3)	8(%2,5)	0,090
Fontanel genişliği	1(%0,5)	2(%0,6)	0,962
Gastrointestinal semptom	2(%1)	19(%0,5)	0,875
İştahsızlık/halsizlik	14(%7,6)	32(%10)	0,132
Diğer	74(%40)	172(%54)	0,086
Toplam	182(%100)	318(%100)	

Başvuru anındaki şikâyetler pandemi zamanına göre kategorize edildiğinde ise boy kısalığı pandemi öncesi vakaların %15'inde (n:28) ilk başvuru nedeni iken pandemi sırasında ilk başvuru nedeni olarak boy kısalığı vakaların %10'unda (n:34) mevcuttu. Yine pandemi öncesi vakaların %16,4'ü (n:30) yürüme bozukluğu/kemik deformitesi ile başvururken pandemi sırasında bu şikâyetle başvuranların oranı %7,2 (n:23) idi. Nonspesifik semptomlarla başvuran olgu oranı pandemi öncesi %40 (n: 74) iken pandemi sonrası %54 (n: 172) olarak belirlendi. Hastaların pandemi öncesi ve pandemi sırasında başvuru nedenlerinin dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 9, $p>0,05$).

T.C. vatandaşı hastalarda başvuru sebepleri sırasıyla non spesifik semptom 202 vaka (%54), boy kısalığı 43 hasta (%11,5), iştahsızlık/halsizlik 33 vaka (%8,8), kemik deformitesi/yürüme bozukluğu 21(%5,6), gastrointestinal semptom 19 olgu (%5,1), aseptomatik başvuru 18 vaka (%4,8), enfeksiyon 17 vaka (%4,5), anemi 14 vaka(%3,7), hipokalsemik nöbet/kasılma 5 vaka (%1,3) ve fontanel genişliği 2 vaka (%0,5) olarak saptandı. Diğer uyruklu vakalarda ise; non spesifik semptom 44 vaka (%34,9), kemik deformitesi/yürüme bozukluğu 32(%25,4), boy kısalığı 19 hasta

(%15,1), iştahsızlık/halsizlik 13 vaka (%10,3), enfeksiyon 8 vaka (%6,3), hipokalsemik nöbet/kasılma 3 vaka (%2,4), gastrointestinal semptom 2 olgu (%1,6), asemptomatik başvuru 2 vaka (%1,6), anemi 2 vaka(%1,6), ve fontanel genişliği 1 vaka (%0,8) olarak saptandı.

Olguların uyruklarına göre incelemesinde T.C. vatandaşı hastalara göre diğer uyruklu hastalarda kemik deformitesi/yürüme bozukluğu, boy kısalığı oranı fazlayken, T.C. vatandaşı hastalarda ise non spesifik semptomla başvuru sayısının daha fazla olduğu görüldü. Uyruklara göre başvuru sebepleri kıyaslandığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). Hastaların uyruklarına göre başvuru nedenleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların uyruklarına göre başvuru nedenlerinin dağılımı

	T.C.	Yabancı	p
Asemptomatik	18(%4,9)	2(%1,5)	0,126
Boy kısalığı	43(%11,4)	19(%15)	0,045
Hipokalsemik nöbet/kasılma/tetani	5(%1,4)	3(%2,3)	
Kemik deformitesi/yürüme bozukluğu	21(%5,)	32(%25,3)	<0,001
Enfeksiyon	17(%4,6)	8(%6,3)	0,248
Anemi	14(%3,8)	2(%1,6)	0,128
Fontanel genişliği	2(%0,5)	1(%0,8)	0,324
Gastrointestinal semptom	19(%5)	2(%1,6)	0,652
İştahsızlık/halsizlik	33(%8,7)	13(%10)	0,562
Diğer	202(%54)	44(%35)	0,026
Toplam	374	126	

4.4. NUTRİSYONEL RİKETS OLGULARININ ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLERİ

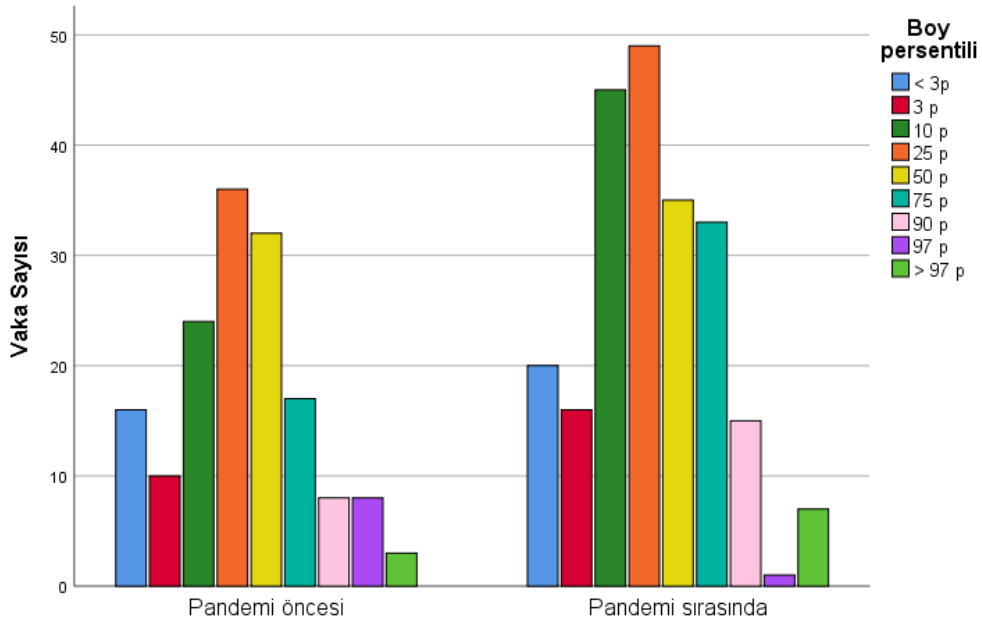
Pandemi öncesi tanı alan 182 vakanın 154 tanesinin vücut ağırlık ve boy persentilleri not edilmişti. Bu hastaların %4,6'sının (n:7) vücut ağırlığı 3 persentilin altında, %7,1'nin (n:11) ağırlığı 3 persentilde, %16,3'ü (n:25) 10 persentilde idi. Hastaların %26,6'sı (n:41) 25. persentilde idi. Ağırlık median persentil değeri 25 idi.

Boy persentillerine bakıldığında bakıldığında pandemi öncesi NR tanısı alan hastaların %10,3'nün (n: 16) boyu 3 persentilin altında, 10 (%6,5) vaka 3 persentilde, 24 (%16,2) vaka 10 persentilde olduğu görüldü. Boy persentilleri de normal dağılım göstermiyordu ve median 25 persentildi.

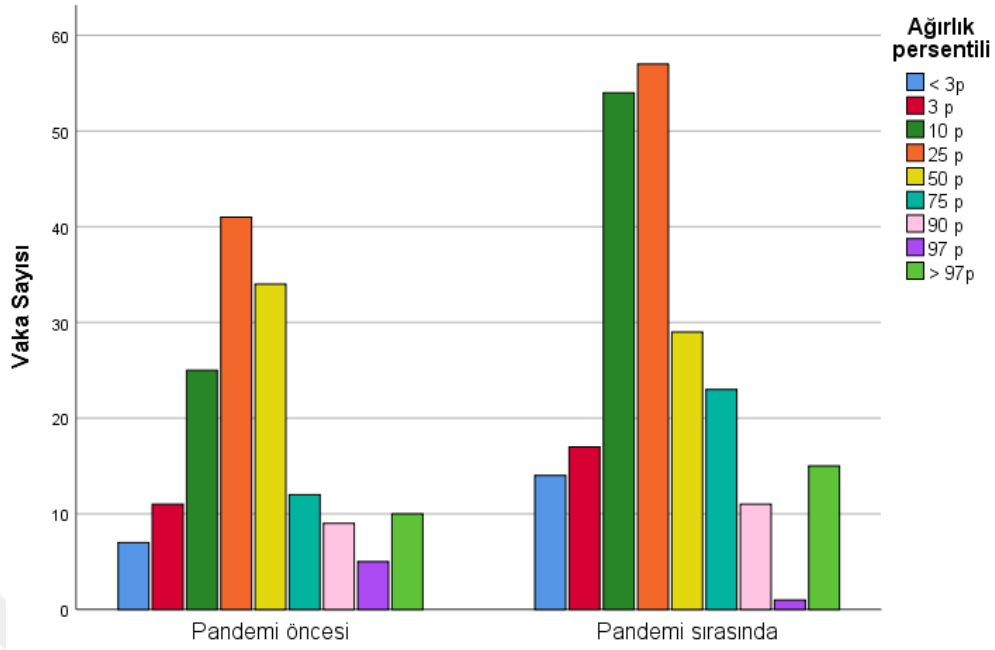
Pandemi sonrası 318 vakanın 221(%69,4) tanesinin vücut ağırlık ve boy persentilleri not edilmişti. Not edilen 221 tane vakanın 14(%6,3) tanesinin ağırlık persentili 3 persentilin altında, 17(%7,6) tanesinin ağırlığı 3 persentilde, 54(%24,4) tanesi 10 persentildeydi. 25 persentilde olan 57(%25,7) tane vaka mevcuttu. Persentil eğrisi normal dağılım göstermezken median persentil 25 persentildi.

Pandemi sonrası boy persentili mevcut 221 olguda, 20(%9)vakanın boyu 3 persentilin altında,16(%7,3) vaka 3 persentilde, 45(%20,4) vaka 10 persentilde olduğu görüldü. Olguların 49(%22,1) tanesi 25 persentilde idi. Boy persentilleri ortancası 25 persentildi. Vakaların pandemi sürecine göre boy ve ağırlık persentilleri şekil 9 ve 10'da gösterilmiştir.

Pandemi öncesi ve sonrası tanı alan olgular karşılaştırıldığında ise; hem vücut ağırlığı persentilleri, hem de boy persentilleri arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,49).



Şekil 9. Olguların pandemi dönemine göre boy persentil dağılımı



Şekil 10. Olguların pandemi dönemine göre vücut ağırlığı persentil dağılımı

4.5. PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA TANI ALAN VAKALARIN D VİTAMİNİ PROFLAKSİSİ ALMA ÖYKÜLERİ

Çalışmaya dâhil edilen tüm vakalarda profilaksi alma durumu not edilen 298 tane vaka mevcuttu. Bu vakalarda 267(%89,5) tanesi profilaksi almamış, 31(%10,5) tanesi ise düzenli veya düzensiz profilaksi almıştı.

Pandemi öncesi NR tanısı alan olguların 77'sinde D vitamini profilaksisi alma durumu kaydedilmişti. Bu hastaların %83'ünün (n:64) profilaksi almadığı, %17'sinin (n:13) ise profilaksi aldığı görüldü. Çalışmaya dâhil edilen pandemi öncesi 105 NR tanısı alan hastanın ise D vitamini profilaksisi alma durumu anamneze not edilmemişti. Pandemi öncesi profilaksi alan 13 (%100) vakanın tamamının aile sağlığı merkezlerinden ücretsiz verilen piyasa ürünü ile profilaksi aldığı görüldü. Profilaksi alan 13 hastanın %77'si (n:10) profilaksiyi düzenli ve doğru dozda aldığı, %23'nün (n:3) ise tanesinin ise profilaksiyi düzensiz aldığı saptandı.

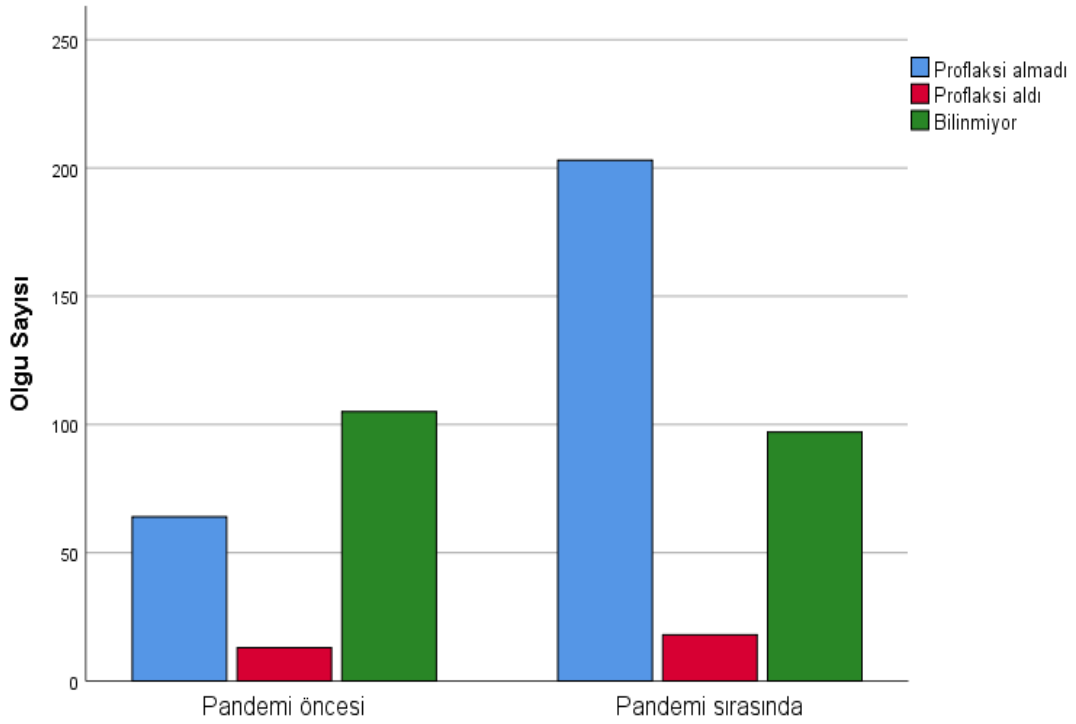
Pandemi sırasında tanı alan 318 hastadan profilaksi alma durumu 221 hastada kaydedilmişti. Bu hastaların %92'sinin (n:203) profilaksi almadığı görüldü. Profilaksi

alan 18 hastanın %94'ü (n:17) aile sağlığı merkezlerinden ücretsiz verilen piyasa ürünü ile proflaksi almıştı ve doğru dozda kullanmıştı. Proflaksi alan 1 hasta ise farklı bir preparatı doğru dozda almıştı. Ayrıca proflaksi alan 18 hastanın %33' ü (n:6) düzenli proflaksi alırken %67'sinin (n:12) tanesinin proflaksiyi düzenli almadığı görüldü.

Pandemi öncesi tanı alan 13, pandemi sırasında tanı alan 18 hastanın, toplam 31 hastanın 30 tanesinin (%96,7) aile sağlığı merkezlerince ücretsiz temin edilebilen preperat ile proflaksi almıştı. Ayrıca pandemi öncesi dönemde 10 hastanın, pandemi sonrası dönemde 6 hastanın düzenli proflaksi aldığını beyan etmesine rağmen NR tanısı aldığı görüldü.

Pandemi öncesindeki döneme göre pandemi sırasında tanı alan vakalarda; hem proflaksi alma oranında hem de alınan proflaksisinin düzenine uyumda azalma görüldü. Pandemi sürecinde proflaksi alanların proflaksi düzenine uyumunun %77'den %33'e gerilediği belirlendi. Düzenli proflaksi alma oranı ise %5,4'ten %1,8'gerilemişti. İki grup arasında düzenli proflaksi alma oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0,05$).

Pandemi sürecine göre kıyaslandığında NR tanısı alan hastalarda proflaksi alma oranı pandemi öncesi %17 iken pandemi sırasında proflaksi alma oranının %8'e düştüğü, her iki dönem arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olduğu belirlendi ($p<0,05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Olguların Pandemi Öncesi Ve Sırasında Proflaksi Alma Durumlarının Dağılımı

4.5.1. Olguların Uyruklarına Göre Proflaksi Alma Durumu

Nutrisyonel rikets tanısı alan 500 olgudan D vitamini proflaksisi alma durumu 298 hastada not edilmişti. Bu vakalardan 193 tanesi T.C vatandaşı, 105 tanesi diğer uyruklu hastalardan oluşmaktaydı. 105 yabancı uyruklu hastadan 96(%91,4) tanesi D vitamini proflaksisi almamış, 8 (%5.7) tanesi düzensiz almış, 1(%0.9) tanesi düzenli proflaksi almıştı. Dâhil edilen 193 T.C. vatandaşı hastada ise, 171(%88,6) tanesi proflaksi hiç almamış, 19 (%9.8) tanesi düzensiz almış, 3(%1,6) tanesi de düzenli proflaksi almıştı. Her iki grup açısından proflaksi alma oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,57$).

4.6. OLGULARIN PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA ANNE SÜTÜ ALMA DURUMLARI

Çalışmaya dâhil edilen 500 olgunun 45 tanesinin anne sütü alma durumu kaydedilmişti. Bu olgulardan % 28,8'i (n:13) ilk 6 ay hiç anne sütü almamıştı, %62'si (n:28) yalnızca anne sütü almıştı, %9,2'si (n:5) ise anne sütü + tamamlayıcı gıda almıştı.

Pandemi öncesi dönemde tanı alan vakalardan beslenme durumu not edilen 18 (%100) vakadan 15(%83,5) tanesinin ilk 6 ay yalnızca anne sütü aldığı, 1(%5,5) tanesinin ilk 6 ayda anne sütüne tamamlayıcı beslenme ile takviye edildiği, 2(%11) tanesinin ise hiç anne sütü almadığı not edilmişti.

Pandemi sırasında tanı alan vakalarda ise 27 tanesinin beslenme durumu not edilmişti. Anne sütü alma öyküsü sorgulanan vakalardan 13(%48) tanesinin yalnızca anne sütü aldığı, 3(%11) tanesinin anne sütüne ek olarak tamamlayıcı besin aldığı, 11(%41) tanesinin ise hiç anne sütü almadığı görüldü. Her iki grup arasında istatistik açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.24).

Tüm popülasyonu temsil etmemekle beraber örnekleme NR tanılı vakalarda anne sütü hiç almama oranının pandemi öncesi dönemde %11 iken pandemi sırasında %41 e yükseldiği görüldü.

4.7. OLGULARIN TANI ANINDA LABORATUVAR BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

4.7.1. D Vitamini Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Olguların vitamin D düzeyleri incelendiğinde normal dağılım göstermediği görüldü. Tüm olgulara bakıldığında tanı anında vitamin D düzeyi ortancası 9,1ng/mL (1-70ng/mL) bulundu (Tablo 11). Olguların 4 (%0,8) tanesinin D vitamini düzeyi normal iken 308 (%61,6) tanesinde eksiklik, 188 (%37,6) tanesinde yetmezlik mevcuttu. Pandemi öncesi D vitamini değeri ortancası 9,55 ng/mL(1-57 ng/mL) idi. Pandemi sonrası vakalarda D vitamini değeri ortancası ise 9,0ng/mL (1-70ng/mL)

bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,57$).

4.7.2. Olguların Kalsiyum Düzeylerinin Değerlendirilmesi

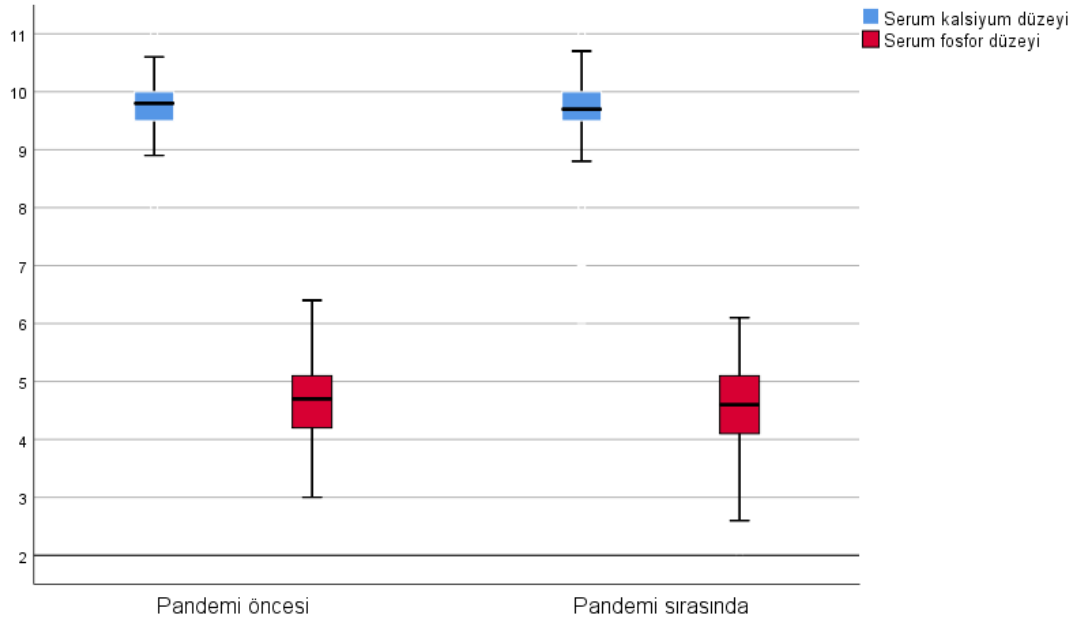
Dâhil edilen tüm olgulara bakıldığında tanı anında ortalama kalsiyum düzeyi 9,8mg/dL(3,6-11 mg/dL) bulundu (Tablo 11). Pandemi öncesi olguların tanı anında kalsiyum değeri ortalama 9,8 mg/dL (3,6-11 mg/dL) bulundu. Pandemi sırasında tanı alanların ise kalsiyum değeri ortancası 9,7 mg/dL(5,1-11 mg/dL) olarak belirlendi. Her iki grup arasında ortalama kalsiyum değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,47$). Tüm vakaların %5,2'si (n:26) tanı anında hipokalsemikti. Pandemi öncesi tanı alan 182 hastanın %3,8'inde (n:7) hipokalsemi saptanırken, pandemi sırasında tanı alan 318 hastanın %5,9'unda (n:19) hipokalsemi olduğu görüldü iki grup arasında hipokalsemi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

4.7.3. Olguların Fosfor Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Pandemi öncesi olguların tanı anında fosfor değeri ortancası 4,7 mg/dL (2,4-7 mg/dL) bulundu. Pandemi sırasında tanı alanların ise fosfor değeri ortancası 4,4 mg/dL (1,7-6,1 mg/dL) olarak belirlendi (Tablo 11). Fosfor değeri ortalama değeri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,42$).

Dâhil edilen tüm olgulara bakıldığında tanı anında ortalama fosfor düzeyi 4,7mg/dL(1,7-7,2 mg/dL) bulundu. Tüm vakaların %26,4'ünde (n:134) tanı anında hipofosfatemi saptandı. Pandemi öncesi tanı alan 182 hastanın %13,1'inde (n:24), pandemi sırasında tanı alan 318 hastanın ise %34,5'inde (n:110) hipofosfatemi görüldü. İki grup arasında hipofosfatemi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

Olguların pandemi sürecine göre serum kalsiyum ve fosfor değerleri şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Olguların pandemi sürecine göre kalsiyum ve fosfor değerleri

4.7.4. Olguların Alkalen Fosfataz Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Pandemi öncesi olguların tanı anında Alkalen Fosfataz değeri ortalama 245U/L (52-1342U/L) bulundu. Pandemi sırasında tanı alanların ise Alkalen Fosfataz değeri ortalama 259U/L (63-1982U/L) olarak belirlendi (Tablo 11). Pandemi öncesi tanı alan 182 hastadan 45(%24,7) tanesinin, pandemi sırasında tanı alan 318 hastadan 145(%45,5) tanesinin tanı anında alkalen fosfataz düzeyi artmıştı. Pandemi sırasındaki vakalarda alkalen fosfataz değerinin pandemi öncesi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,027$).

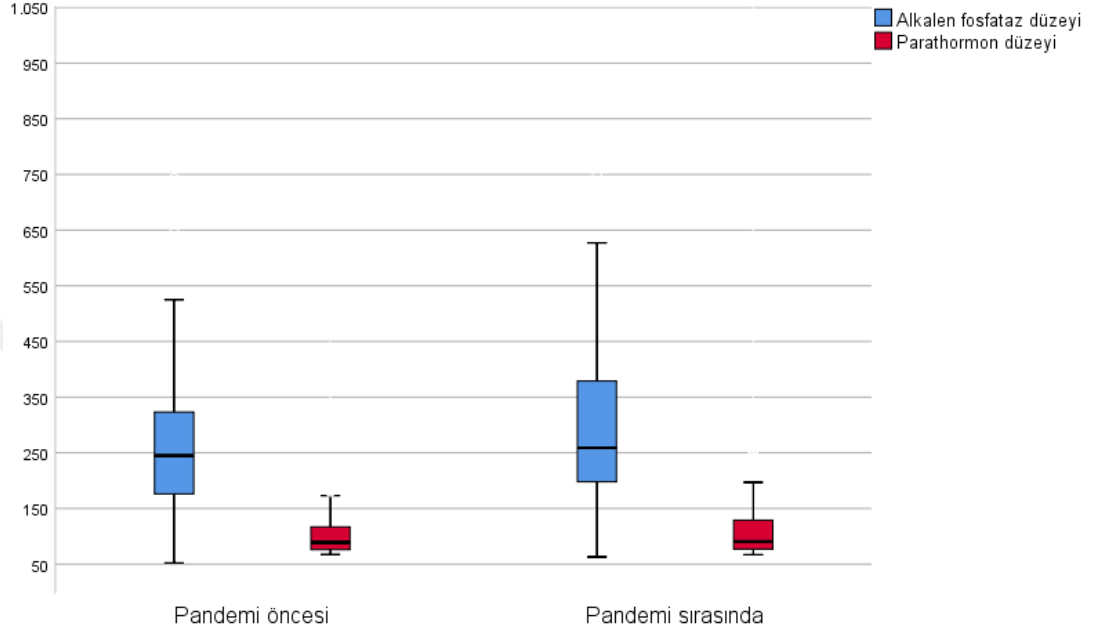
Dâhil edilen tüm olgulara bakıldığında tanı anında ortalama alkalen fosfataz düzeyi 253 U/L(52-1982 U/L) bulundu. Tüm vakalara bakıldığında tanı anında alkalen fosfataz yüksekliği 190(%38) hastada mevcuttu.

4.7.5. Olguların Parathormon Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Pandemi öncesi olguların tanı anında parathormon değeri ortalama 88,9pg/mL (67-1077pg/mL) bulundu. Pandemi sırasında tanı alanların ise parathormon değeri ortalama 90,5pg/mL(67-1044pg/mL) olarak belirlendi. Her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,51$). Dâhil edilen tüm olgulara

bakıldığında tamamında parathormon yüksekliği varken, tanı anında ortalanca parathormon düzeyi 90 pg/mL (67-1077 pg/mL) bulundu (Tablo 11).

Olguların pandemi sürecine göre alkalen fosfataz ve parathormon değerleri Şekil 13’de gösterilmiştir.



Şekil 13. Olguların pandemi sürecine göre ALP ve PTH değerleri

Tablo 11. Tüm olguların laboratuvar düzeyleri

	Pandemi Öncesi Vakalar	Pandemi Sırasında Tanı Alan Vakalar	Tüm Vakalar	p
D Vitamini Düzeyi(ng/ml)				
Ortalama±SD	9,59±5,88	9,64±4,87	9,62±5,26	0,57
Min-Maks	1-57	1-70	1-70	
Ortanca	9,55	9	9,1	
Kalsiyum Düzeyi(mg/dL)	9,65±0,83	9,66±0,66	9,65±0,63	0,47
Ortalama±SD	3,6-11	5,1-11	3,6-11	
Min-Maks	9,8	9,7	9,8	
Ortanca				
Fosfor Düzeyi(mg/dL)	4,63±0,77	4,54±0,73	4,57±0,74	0,21
Ortalama±SD	2,4-7,2	1,7-6,1	1,7-7,2	
Min-Maks	4,7	4,6	4,6	
Ortanca				
Alkalen Fosfataz Düzeyi(U/L)	280,9±184,5	331±275,7	312,4±247,4	0,027
Ortalama±SD	52-1342	63-1982	52-1982	
Min-Maks	245	259	253,5	
Ortanca				
Parathormon Düzeyi(pg/mL)	151,2±181,9	142,5±146,3	145,6±160	0,51
Ortalama±SD	67-1077	67-1044	67-1077	
Min-Maks	88,9	90,5	90	
Ortanca				
p:istatistiksel anlamlılık değeridir.				

4.8. OLGULARIN TANI ANINDA SOL EL BİLEK GRAFİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dâhil edilen 500 olgunun 157 tanesinde sol el bilek grafisi görülmüştü. Grafi görülen hastaların %58,5’inde (n:92) patolojik bulgu mevcuttu.

Pandemi öncesi tanı alan 182 olgunun 54(%29) tanesinde sol el bilek grafisi görülmüştü. Sol el bilek grafisi görülen 54 olgunun %48'inde (n:26) patolojik radyolojik görüntü mevcuttu.

Pandemi sırasında tanı alan 318 olgudan ise 103(%32) tanesinin sol el bilek grafisi tetkiki istenmişti. Radyografik olarak değerlendirilen 103 vakanın %64'ünde (n:66) radyolojik rikets bulgusu saptandı. Her iki grup arasında radyografik bulgu varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,13$).

4.9. OLGULARA VERİLEN D VİTAMİNİ TEDAVİ DOZU, SÜRESİ VE ŞEKLİ

Pandemi öncesi tanı alarak sonuç almak için başvuran 150 hastanın %99,4'üne (n:149) oral D vitamini tedavisi verilirken, sadece 1(%0,6) hastaya intramusküler tedavi verilmişti. Pandemi sonrası tanı alarak sonuç için başvuran 268 hastanın ise tamamına (%100) oral vitamin D tedavisi verilmişti. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,17$).

Pandemi öncesi NR tanısı alan olgulardan tedavi almak için başvuran 150 olgunun %12,6'sı (n:19) stoss tedavisi alırken, %87,4'ü (n:131) uzun süreli D vitamini tedavisi almıştı. Stoss tedavisi uygulanan NR hastalarının tamamına 150000 IU D vitamini verilmişti. Pandemi sırasında NR tanısı alan olgulardan tedavi almaya başvuran 265 olgunun %5,9'una (n:16) stoss tedavisi verilirken %94,1'ine (n: 239) ise uzun süreli D vitamini tedavisi başlanmıştı. Stoss tedavisi alan 16 hastanın %81'ine (13) 150000 IU D vitamini verilirken 2 (%12,5) hastaya 300000 IU, 1(%6,5) hastaya ise 50000 IU D vitamini tedavisi verilmişti.

İki grup istatistiksel olarak kıyaslandığında pandemi sonrası gruba stoss tedavisi başlanma oranında anlamlı azalma saptandı ($p=0.015$). Doz açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,78$).

Tüm vakalar ele alındığında D vitamini tedavisi başlanan 415 olgudan 35 (%8,4) ine stoss tedavisi verilmişken 370 (%91,6) tanesine uzun süreli tedavi başlanmıştı. Yabancı uyruklu olup NR tanısı alarak tedavi başlanan 126 hastanın 18 (%14) tanesine stoss tedavisi verilmişken, 289 T.C uyruklu hastanın 17 tanesine

(%5,8) stoss tedavisi başlanmıştı. Stoss başlanma oranı yabancı uyruklu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı ($p=0.021$).

Stoss verilen grupta ortalama kalsiyum değeri 9,5 mg/dl (5,9-10,4 mg/dl) iken, uzun süreli tedavi başlanan grupta ortalama kalsiyum değeri 9,8 mg/dl (3,6-11 mg/dl) olarak belirlendi. Stoss tedavisi verilen ve verilmeyen vakalarda ortalama fosfor değeri 4,6 mg/dl (2,1-6 mg/dl) idi. Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri kıyaslandığında stoss tedavisi alan ve almayan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p_1=0,87$, $p_2=0,79$).

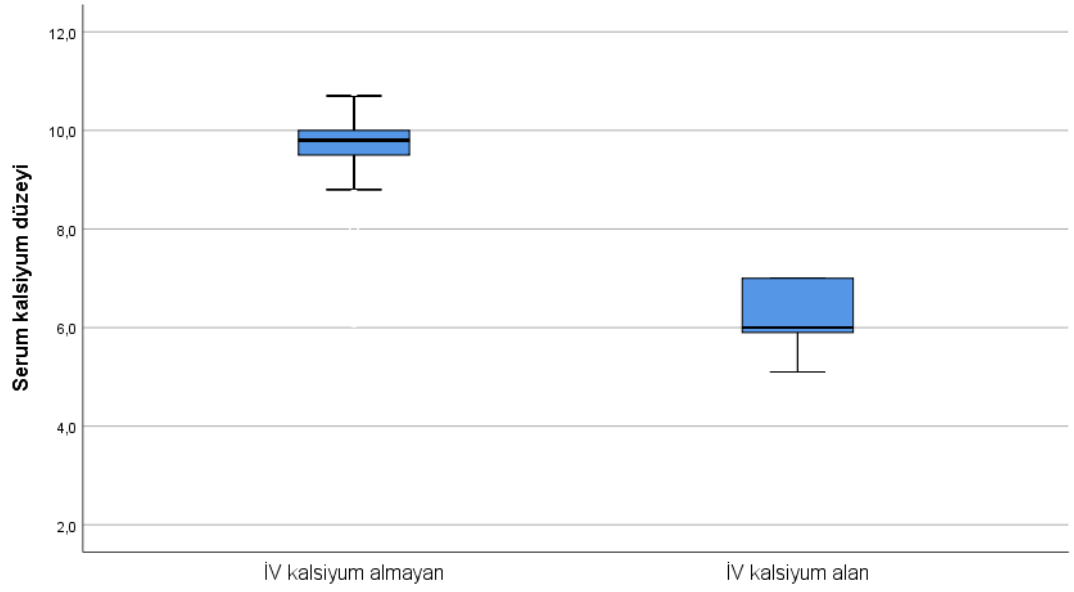
Stoss tedavisi başlanan vakalarda ortalama parathormon değeri 182 pg/mL (70-1070 pg/mL) iken, uzun süreli tedavi başlanan vakalarda 89 pg/mL (67-1077 pg/mL) olarak belirlendi. Alkalen fosfataz değeri ortalama ise stoss alan grupta 399 U/L (70-1902 U/L) iken uzun süreli tedavi başlanan vakalarda 250 U/L (52-1982 U/L) olarak belirlendi. Serum alkalen fosfataz ve parathormon düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,05$)

4.10. OLGULARA PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA VERİLEN KALSİYUM TEDAVİLERİ

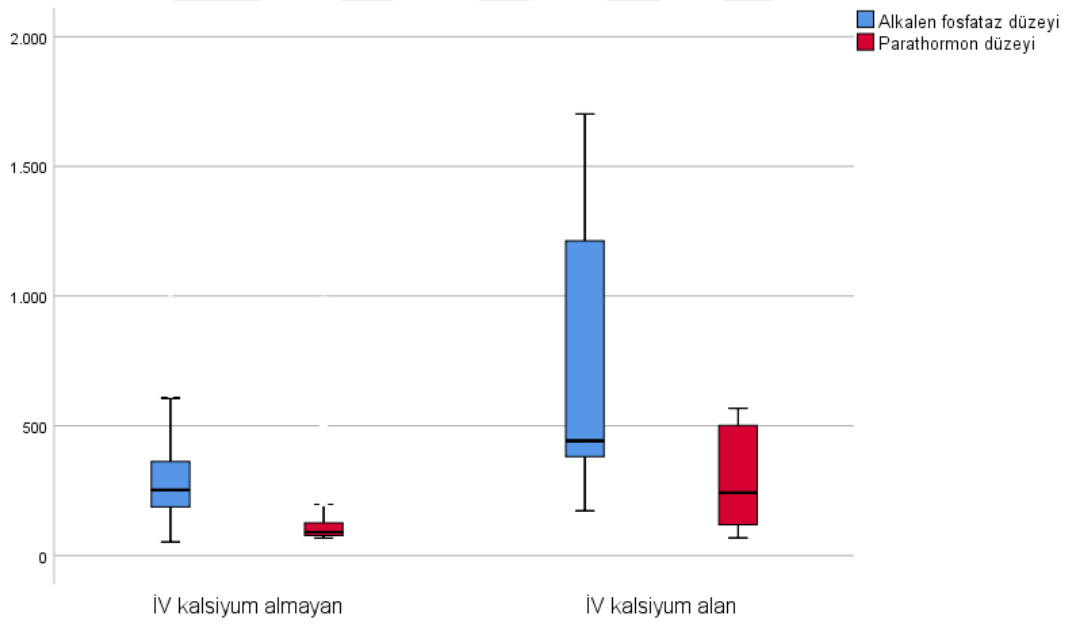
Tedavisi planlanan toplam 415 hastadan 9 tanesine intravenöz kalsiyum verildi. İntravenöz kalsiyum tedavisi verilen grupta en sık semptom %67 ile hipokalsemik nöbet/kasılma idi.

İntravenöz kalsiyum tedavisi alan ve almayan grupları laboratuvar değerlerine göre karşılaştırıldı. Ortalama parathormon değeri intravenöz kalsiyum tedavisi alanlarda 242 pg/mL (68-567 pg/mL) iken, almayan hastalarda 90 pg/mL (67-1077 pg/mL) bulundu. Ortalama alkalen fosfataz değeri intravenöz kalsiyum alanlarda 442 (172-1702 U/L) iken intravenöz kalsiyum almayan grupta 252 U/L (52-1982 U/L) bulundu. Ortalama fosfor değeri ise her iki grupta 4,6 mg/dl (1,7-7,2 mg/dl) olarak belirlendi. Ortalama PTH, ALP ve Serum kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

İntravenöz tedavi alan ve almayan vakaların laboratuvar değerleri Şekil 14 ve 15'te gösterilmiştir.



Şekil 14. İntravenöz kalsiyum tedavi alma durumuna göre serum kalsiyum değerleri



Şekil 15. İntravenöz kalsiyum tedavi alma durumuna göre PTH ve ALP değerleri

Pandemi öncesi tanı alan olgulardan 150 tanesi tanı sonrası sonuç ve tedavi için başvurdu. Başvuran hastaların 21 tanesinin (%14) oral kalsiyum tedavisine, 1(%0,6) tanesinin ise intravenöz kalsiyum tedavisine ihtiyacı olduğu görüldü. Kalan 128 (%85,4) hastanın ise kalsiyum tedavisi gereği olmadığı belirlendi.

Pandemi sırasında tanı alan olgularda ise sonuç için başvuran 268 olgudan 42(%15,6) tanesine oral kalsiyum tedavisi, 8(%2,9) tanesine ise intravenöz kalsiyum verilmesi gerektiği belirlendi.

Her iki grup kendi arasında kıyaslandığında oral kalsiyum tedavisi gerekliliği ve intravenöz kalsiyum tedavisine ihtiyaç duyma açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p_1=0,77$ ve $p_2=0,12$).

4.11. OLGULARIN PANDEMİ ÖNCESİ VE PANDEMİ SIRASINDA KONTROLE GELME DURUMLARI VE KONTROLE BAŞVURAN OLGULARIN BİYOKİMYASAL DÜZELME ZAMANI

Pandemi öncesi dönemde NR tanısı alarak tedavi başlanan 150 hastanın 47(%31,3) tanesinin kontrol için başvurduğu görüldü. Tedavi başlanan hastaların %68,7'sinin (n:103) kontrol için tekrar başvurmadığı görüldü. Pandemi öncesi hastalarda T.C uyruklu hastalarda kontrole gelme oranı %52 iken yabancı uyruklu hastalarda %17 olarak belirlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,01$)

Pandemi sırasında tanı alan ve tedavi başlanan 268 hastanın %76,9'unun (n: 206) tekrar başvurmadığı, %23,1'inin (n: 62) tedaviye uyumlu olduğu görüldü. Pandemi sırasında tanı alan hastaların uyruklarına göre incelenmesinde ise T.C. uyruklu hastalarda kontrole gelme oranı %40 iken, yabancı uyruklu hastalarda %23 bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,01$)

Tüm olgulara bakıldığında ise kontrole gelme/sonuç için başvurma durumu yabancı uyruklu hastalarda(n=126) tekrar başvuru oranı %21 iken, T.C. uyruklu hastalarda (n=374) tekrar başvuru oranı %45 bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,01$)

Tedavi uyumu ve kontrole gelme durumu kıyaslandığında pandemi öncesi ile pandemi sırasındaki durum karşılaştırıldığında tedaviye uyum ve takibe gelme oranının %31,3 ten %23,1'e istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü görüldü ($p=0,015$).

Nutrisyonel rikets tanısı olarak tedavi başlanan tüm olgularda PTH düzeyi ortalama $1,83 \pm 0,96$ ayda normal değerlere ulaşmıştı.

Pandemi öncesi tanı alan grupta PTH düzeyi ortalama $2,87 \pm 1,67$ ayda düzelmişken Pandemi sırasında tanı alan grup ortalama $1,58 \pm 0,87$ ayda normal değerlere ulaşmıştı. Pandemi öncesinde tanı alan grup ve pandemi sırasında tanı alan grup, parathormon düzelme zamanı açısından kıyaslandığında, düzelme zamanlarının normal dağılım gösterdiği ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,11$).

Olguların tamamına bakıldığında oral veya intravenöz kalsiyum tedavisi başlanan 26 hastanın kalsiyum düzelme zamanı ortancası 2 gün (1-4 gün) olarak belirlendi.

Pandemi öncesi tanı alıp tanı anında hipokalsemik olan ve oral/intravenöz kalsiyum tedavisi başlanan 7 hasta incelendiğinde, düzelme zamanı ortancası 2 gün (1-4 gün) iken, pandemi sonrası tanı anında hipokalsemik olup kalsiyum tedavisi başlanan 19 hastanın da düzelme zamanı 2 gün (1-3gün) olarak görüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,46$).

5. TARTIŞMA

Nutrisyonel rikets, çocuklarda düşük kalsiyum alımı ve/veya D vitamini eksikliğine bağlı olarak bozulmuş kondrosit farklılaşması ve osteoid mineralizasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Diğer rikets türleri arasında D vitamini metabolizmasındaki bozukluklara bağlı genetik olarak kalıtsal rikets, renal ve ailesel hipofosfatemik rikets ile malignansilerin neden olduğu rikets yer alır. Raşitizmlerin en sık nedeni D vitamini eksikliğine bağlı olan NR'dir. Nutrisyonel rikets, yetersiz güneş ışığına maruz kalma veya kalsiyum, D vitamini veya her ikisinin yetersiz diyet alımı ile ilişkilidir. D vitamini, diyet kalsiyumunun emiliminde ve kullanımında hayati bir rol oynar. Ayrıca, düşük kalsiyum seviyesi olduğunda kemik emilimi için paratiroid hormonunun salınımını uyarak normal serum kalsiyum seviyesini korur. D vitamininin ana kaynağı doğal güneş ışığına maruz kalmaktır, çünkü D3 vitamini ultraviyole B ışığına maruz kaldıktan sonra insan derisinde üretilir. D vitamini ayrıca uskumru, somon ve güçlendirilmiş formül süt gibi belirli gıdalarda da bulunabilir. Son kılavuzlar, bebekler için 400 IU (10 µg) ve çocuklar ve yetişkinler için 600 IU (15 µg) günlük D vitamini alımını önermektedir (95). Ancak COVID-19 pandemisi nedeniyle gerçekleştirilen kısıtlamaların güneşe maruziyeti azalttığı, bu durumun da NR sıklığında artışa yol açma olasılığını arttırdığı hipotezi gündeme gelmiştir. Bu durumu belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada hastanemiz genel pediatri kliniklerine pandemi öncesi ve pandemi sırasındaki bir yıl boyunca başvuran hastalar değerlendirildi. Pandemi öncesi bir yıl içerisinde polikliniklere başvuran 51251 hastadan 182 tanesi NR tanısı alırken, pandemi sırasında başvuran 24185 hastanın 318 tanesine NR tanısı konulmuştur. Genel pediatri poliklinik başvuruları gözönüne alındığında NR insidansının %0,35'ten %1,3'e yükseldiği, pandemi sonrası nutrisyonel rikets sıklığının pandemi öncesine göre 2,7 kat arttığı görüldü. Literatürde COVID-19 pandemisi sırasında NR tanı alan olgu sunumu düzeyinde çalışmalar mevcut iken pandeminin NR sıklığına etkisi ile ilgili yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır (96, 97). Çalışmamıza benzer şekilde çocuklarda pandeminin D vitamini seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen bir araştırmada, karantina sırasında güneş ışığına maruziyetteki azalmanın 3 ila 6 yaş arası çocuklarda daha düşük D vitamini seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmış (98). Polonya'da yapılan bir

araştırmada ise COVID-19 pandemi kısıtlamaları nedeniyle incelenen toplam 1472 çocukta serum D vitamini düzeylerinde önemli bir düşüş bulundu (99).

Nutrisyonel rikets insidansı ile ilgili yapılan çalışmalarda Türkiye’de 2011 yılında Özkan ve arkadaşlarının çalışmasına göre NR insidansı %3,1 olarak bildirilmiştir (24). Dünyada ise durum yaşanan coğrafyaya ve toplumun sosyokültürel alışkanlıklarına göre çok değişmekle beraber; Thacher ve arkadaşlarının 2013 yılında yapmış oldukları çalışmaya göre dünyada rikets insidansının giderek arttığı belirtilmiş ve siyah çocuklarda nutrisyonel rikets insidansı 220/100.000 olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmaya göre 3 yaş altında nutrisyonel rikets insidansı yıllara göre; 1970’de 100.000’de 0, 1980’de 100.000’de 2,2, 1990’da 100.000’de 3,7, 2000’de 100.000’de 24,1 olarak bildirilmiştir (19). Dünya Sağlık Örgütü 2019 yılı verilerine göre ise ülkelerden alınan en güncel raporlar şu şekildedir; Bangladeş 990/100000, Kanada 2,9/100000, Kongo 1420/100000, Danimarka 100/100000, Gambiya 3700/100000, Hindistan 270/100000, Japonya 9/100000, Yeni Zelanda 2,2/100000, Birleşik Krallık 4,7/100000 ve Amerika birleşik devletleri 24/100000 (46). Çalışmamıza dâhil edilen çocuklar tüm ülkeyi temsil edecek bir örneklem yöntemi ile belirlenmemiş olmakla birlikte örneklem sayısındaki yükseklik nedeniyle temsil değeri yüksektir. Bu çalışmada herhangi bir nedenle poliklinik başvurusu bulunan hastalar arasında NR insidansı, literatüre benzer olarak 662/100000 olarak belirlendi. Çalışmamızda tespit edildiği gibi pandemi önlemleri, nutrisyonel rikets gelişimi için risk faktörlerini beraberinde getirdi ve popülasyonun başta güneş ışığına maruziyeti, daha sonra takviye D vitaminine / D vitamini preparatlarına ücretsiz ve kolay erişimini kısıtladı. Biz de çalışmamızda bu öngörülere paralel olarak NR insidansının pandemi öncesi 355/100000’ken pandemi sırasında 1314/100000’e yükseldiğini belirledik.

Literatürde pandemi sırasında NR insidansını kıyaslayan güncel veri bulunmasa da Lyanaji ve Silva, 2021 Mart’ta yayınladıkları bir NR tanılı hasta vakasında pandeminin birincil ve ikincil etkilerinin insidansta belirgin artışa yol açabileceğini vurgulamışlardır (100). Sodri ve arkadaşları ise Malezya’dan başka bir olgu sunumunda pandeminin olası etkisi ile NR vakalarının artabileceğini belirtmiştir (101). Ayrıca Alpalhão ve arkadaşları da sosyal izolasyon önlemleri kapsamında evde izolasyonun ve izolasyonun sürdürülmesinin tüm dünyada D vitamini eksikliğinin

artışına neden olabileceğini ve tüm popülasyonun güneşe maruziyetin arttırılmasının genel bir öneri olabileceğini vurgulamışlardır (102).

Göçmen nüfusta NR insidansı ele alındığında; Danimarka’ da Beck-Nielsenn ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı çalışmaya göre Danimarka’da NR insidansı 0-15 yaş arası 100000’de 2,9 iken, göçmen çocuklarında aynı yaş aralığında 100000’de 60 olarak bildirilmiştir (16). Avustralya’da nutrisyonel rikets tanılı 398 çocuğun dâhil edildiği bir çalışmada, çocukların %75’inin göçmen çocuklardan oluştuğu ve tamamının göçmen taraması ile tanı aldığı vurgulandı (103). Benzer şekilde Birleşik Krallık’ta yapılan bir başka çalışmaya göre de D vitamini eksikliği olan çocukların %71’nin Somali kökenli göçmen/mülteci olduğu belirtildi (104). Yıldız ve arkadaşlarının 2020 yılında Türkiye’de yayınladıkları 28 vakalık NR tanılı hasta serisinde çalışmaya dâhil edilen vakaların %68 i göçmen çocuklardan oluşmaktaydı (105). Thacher ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlamış oldukları derlemede de göçmen ve mülteci çocuklardaki nutrisyonel rikets insidansı fazlalığı vurgulanmıştır (106). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak göçmen çocuklarda NR insidansının 2 kat fazla olduğu görüldü. Çalışmamıza dâhil edilen 500 NR tanısı alan vakadan 126 (%25.2) tanesi yabancı uyruklu idi. Pandemi öncesi dönemde NR tanısı alan olgular içinde yabancı uyruklu oranı %23 iken pandemi sırasında bu oranın %27’ye yükseldiği görüldü. Hastaneye olan tüm yabancı uyruklu başvurular içerisindeki NR tanısı alan yabancı uyruklu hasta oranına bakıldığında ise oran 1154/100000 olarak belirlendi. T.C uyruklu başvurulardaki oran ise 579/100000 idi. Çalışmamızda göçmenlerde NR sıklığı T.C vatandaşı olan çocuklara göre yaklaşık 2 kat daha sık görülüyordu. İsviçrede göçmenlerde yapılan vitamin D düzeyi taramasında çocukların %73’ünde vitamin D eksikliği saptanırken çocukların %28’inde ciddi yetmelik saptandı bu oran İsviçreli çocuklarda ise %30-50 olarak bulunmuştu (107). Ülkemizden Altinel Acoglu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada üçüncü basamak bir hastanede çeşitli nedenlerle D vitamini bakılmış 77 adet göçmen çocuğun %28,5’inde NR saptandığı ve ciddi klinik bulgular ile başvurduğu belirtilmiştir (108). Bununla birlikte, COVID-19 pandemisi sırasında raşitizm prevalansında artış olup olmadığını belirlemek için daha uygun örneklemin belirlendiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm olguların yaş ortancası 134 (1-191) ay idi. Yabancı uyruklu ve T.C. vatandaşı olan hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında T.C vatandaşı vakaların 12 yaş üzerinde, yabancı uyruklu NR tanısı alan hastaların ise 6-24 ay yaş aralığında yoğunlaştığı görüldü. Ülkemizden pandemi öncesi dönemde Küçükali ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada NR olgularının yaş ortalaması 14.3 (4-28) ay olarak bulunmuştu. Flot ve arkadaşlarının 2020 yılında Fransada 38 NR hastası ile yaptığı çalışmada ise hastaların yaş ortancası 23 ay (3-150) olarak saptandı (107, 109). Julies ve arkadaşlarının Birleşik Krallıkta yaptıkları 125 vakalık bir seride yaş ortalaması 18 ay olarak bildirdi (110). Chuang ve arkadaşlarının 2017 yılında Tayvan’da yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada ise ortalama yaş 10 ay olarak bildirilmişti (111). Creo ve arkadaşları ise 2016 yılında yaptıkları derlemede çalışmamıza benzer şekilde NR’in ilk pikinin 3-18 ay arasında olduğu ikinci pikin ise adölesan dönemde olmak üzere 2 yaş grubunda daha sık görüldüğünü bildirdi (112). Munns ve arkadaşlarının 2016’da yayınlamış oldukları global konsensus raporuna göre de 0-12 ay ve adölesan yaş aralığındaki çocuklar risk grubu olarak değerlendirilmiştir (1). Çalışmamızda infantil rikets olguları sıklıkla yabancı uyruklu hastalarda görülürken adölesan dönemdeki olguların büyük çoğunluğu ise T.C vatandaşlarından oluşuyordu. Bu farkın nedeni T.C vatandaşlarında 1 yaşına kadar verilen D vitamini profilaksisine uyumun ve ulaşımın daha fazla olması olabilir. Ancak ülkemizde ergenler için D vitamini profilaksisi rutin olarak sağlık politikası olarak uygulanmamaktadır. Yine infantil dönemde görülen NR’in en sık nedeni anne kaynaklı eksikliklerdir. Çalışmamızda göçmen hastalarda daha çok infantil dönemde NR görülmesinin bir diğer nedeni de anne kaynaklı eksikliğin göçmenlerde daha fazla olması olabilir.

Nutrisyonel rikets tanılı olguların cinsiyete göre dağılımları incelendiğinde; Küçükali ve arkadaşlarının Türkiye’ de 2017 yılında yapmış oldukları 14 olgunun incelendiği çalışmada; olguların kız/erkek oranı 0,55, Yıldız ve arkadaşları ise 2020 yılında yapmış olduğu 28 hastanın retrospektif incelendiği çalışmada ise kız/erkek oranı 0,47 olarak bildirmiştir (109), (105). Dayal ve arkadaşlarının Hindistan’da; 77 NR tanısı alan göçmen hastanın yer aldığı çalışmada kız/erkek oranı 0,83 iken(110), Flot ve arkadaşlarının 2020’de Fransa’da 38 NR hastası ile yaptığı çalışmada oran 0,35 olarak bildirilmiştir (111). Dünya sağlık örgütünün 2019 yılında yayınlamış olduğu derlemede Yeni Zelanda’da kız/erkek oranı 0,8, Avusturya’da 1,1, Birleşik Krallık’ta

ise 0,65, Amerika Birleşik Devletleri'nde 0,73 olarak açıklanmıştır (46). Bizim çalışmamızda ise pandemi öncesi ve sırasında anlamlı değişiklik olmamakla beraber literatüre benzer olarak kız/erkek oranı tüm vakalarda 0,68 bulundu.

Tüm olgular ele alındığında %51'inin (n:246) başvuru anındaki şikâyetleri nutrisyonel riketse özgü olmayan semptomlardan oluşmaktaydı. Kategorize edilerek rikets ile ilişkilendirilen en sık görülen şikâyetler sırası ile boy kısalığı (%13), kemik deformitesi ve/veya yürüme bozukluğu (%11) ve iştahsızlık-halsizlik (%10) idi. Hipokalsemik nöbet şikâyeti ile başvuran olgu oranı ise %1,7 bulundu. Literatüre benzer şekilde olguların uyruklarına göre yapılan değerlendirmede göçmen hastalarda kemik deformitesi/yürüme bozukluğu, boy kısalığı oranı T.C. vatandaşı olan hastalara göre daha fazla idi (107, 108). NR tanıli hastalar başvuru yakınmalarına ve fizik muayene bulgularına göre değerlendirildiğinde literatürde yer alan Türkiye'deki en güncel olgu serisi Küçükali ve arkadaşlarının 2017 de yayınlamış oldukları araştırmadır. Bu araştırmaya göre hastaların en sık başvuru sebebi % 36 ile bacak deformitesi ardından %21 ile enfeksiyon idi (109). Orhan F. tarafından yapılan bir başka çalışmada 0-6 ay yaş grubunda semptomlar özetlenmiş ve bu yaş grubu için en sık görülen semptomlar raşitik rozary (%62,1) ve kraniotabes (%49) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada fizik muayenenin 0-6 aylık grupta kesin rikets tanısı için pozitif prediktif değeri %60,9, negatif prediktif değeri ise %74,6 saptanmıştır. Bu nedenle bebeklik döneminde sadece fizik muayene bulguları ile rikets tanısı konulmaması gerektiği vurgulanmıştır (112). Keskin tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 2-16 ay arası hastalar arasında ortak ve tamamında bulunan semptom hipokalsemik nöbet öyküsü olarak bildirildi (113). Fransa'da yayınlanan daha güncel bir seride yaş grubu ayrımı yapılmaksızın hastaların %71 inde olmak üzere en sık semptom bacaklarda eğrilik ve yürüme deformiteleri idi (111). Aynı şekilde Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan 768 vakalık bir seride en sık semptom %67 oranında olmak üzere bacak deformitesi olarak bildirildi. Aynı çalışmada semptomatik hipokalsemi ve/veya tetani % 14 ile ikinci sıradaki en sık semptomdu (19). Birleşik Krallık'ta Julies ve arkadaşları tarafından yayınlanan vaka serisinde; 125 olgu arasında en sık bulgu vakaların %48'inde yer alan bacak deformitesi, ardından % 40'ında yer alan el bileklerinde genişleme idi (114). Japonyada 2010 yılında yayınlanan bir seride ise 1 yaş altı hastalarda en sık hipokalsemik nöbet iken 1 yaş üstü hastalarda bacaklarda

eğrilik olarak bildirmişti (115). İngiltere’de yayınlanan bir çalışmada da bacaklarda eğrilik hastaların %40’ında görülen en sık semptom olarak bildirildi (116). İngiltere’de Ladhani ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise başvuru semptomları hipokalsemi ilişkili olan ve olmayan olarak gruplandırılmıştı. Bu çalışmaya göre hipokalsemi ilişkili en sık semptom hipokalsemik nöbet iken, hipokalsemi ilişkili olmayan en sık semptom da bacak deformiteleri idi (117). Yıldız ve arkadaşlarının göçmen çocuklar ile yaptığı araştırmada ise en sık başvuru sebebi hipokalsemi nöbet olup ikinci sırada kemik deformiteleri ve üçüncü sırada enfeksiyonlar gelmekteydi (105). Thacher ve arkadaşlarının göçmen ve mülteci çocukları konu alan araştırmasında da hipokalsemik nöbet sıklığının bu grupta normalden fazla olduğu vurgulanmıştı (106). Tüm bu çalışmalar pandemi öncesi verilere dayanmakta olup pandemi sırasında yayınlanan 2 vaka sunumunda ortak başvuru şikâyeti bacak deformitesi idi (100, 102). Çalışmamızda literatürden farklı olarak rikets ile ilişkilendirilen en sık belirti boy kısalığı iken ikinci olarak bacak deformitesi / yürüme bozukluğu idi. Hipokalsemik nöbet ile başvuru ise %1,8 ile oldukça nadir bulundu. Çalışmamızda en sık başvuru nedenlerinin rikets ile ilişkilendirilmemiş semptomlar olmasının nedeni riketse özgü bulguları olan veya olmayan hastalardan tarama amacıyla D vitamini metabolizması tetkikleri alınması olabilir. Ayrıca hastanemiz doktorlarının NR klinik, takip ve tedavi konusundaki deneyimlerinin fazla olması NR farkındalıklarının yüksek olmasına, bu da erken evre/subklinik NR tanılarında artışa yol açmış olabilir.

NR tanılı hastaların antropometrik ölçüleri değerlendirildiğinde, Küçükali ve arkadaşlarının çalışmasında vakaların boy persentil ortancası 25-50 persentil, vücut ağırlıklarının persentil ortancası 50 persentildi (109). Yine Türkiye’de daha önce Yılmaz ve arkadaşlarının çalışmasında NR tanılı hastalar ile kontrol grubunun boy, vücut ağırlık ve VKİ lerini karşılaştırmış ve anlamlı fark olmadığını bildirmişti (118). Bangladeş’te yapılan bir başka çalışmada da aynı toplumdan rastgele seçilen kontrol grubuna göre 7 yaş altı NR tanılı hastalarda antropometrik ölçümlerde anlamlı farklılık saptanmadığı bildirildi (119). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak pandemi öncesi, pandemi sırasındaki vakalarla kıyaslandığında ve uyruk açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmayıp boy ve vücut ağırlık persentil ortancası 25 persentildi.

Çalışmada D vitamini profilaksisi alma durumu kayıt edilen vakaların %89,5'i profilaksi almamış, %10,5'i ise düzenli veya düzensiz profilaksi almasına rağmen NR geliştirmişti. Pandemi öncesindeki döneme göre pandemi sırasında tanı alan vakalarda; hem profilaksi alma oranında hem de alınan profilaksisinin düzenine uyumda azalma görüldü. D vitamini profilaksisi alma durumu ile NR ilişkisine bakıldığında; Yıldız ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları 28 vakalık seride hastaların %57,1'i hiç D vitamini profilaksisi almamış, %42,9'u ise düzensiz kullanmıştı. Hastaların uyruklarına göre profilaksi alma durumunda değişiklik olmadığı bildirilmişti (105). Flot ve arkadaşlarının çalışmasına göre vakaların %63'ü hiç D vitamini desteği almamışken %21'i de düzensiz ve yetersiz dozda almıştı (111). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak hastaların büyük çoğunluğu (%89,5) profilaksi almamıştı. Bununla beraber profilaksi alma durumunda uyruğa göre incelendiğinde Yıldız ve arkadaşlarınıninkine benzer olarak yabancı uyruklu hastalar ve TC uyruklu hastalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Pandemi sonrası profilaksi alma oranı ile ilgili güncel yayın olmayıp çalışmamızda profilaksi düzenine uyumun %77'den %33'e gerilediğini tespit ettik. Ayrıca profilaksi alan hastaların neredeyse tamamı aile sağlığı merkezleri tarafından ücretsiz temin edilen preparatı kullandığı görüldü. Bu nedenle profilaksi düzenine uyumun azalmasını ve hiç profilaksi almayan hasta oranının artmasını ücretsiz preparata erişimi engelleyen pandemi süreci kısıtlamalarıyla ilgili olduğunu düşündük. Pandemi sonrası yayınlanan iki ayrı olgu sunumunda da olguların profilaksi almadığı belirtilmişti (100, 101).

Anne sütü alma durumu ile NR ilişkisi incelendiğinde DSÖ tarafından 2019 yılında yayınlanan derlemede bebeklerin D vitamini desteği almaksızın sadece anne sütü ile beslenmesinin nutrisyonel rikets için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (46). Daha öncesinde 2016 da Munns ve arkadaşları tarafından derlenen global konsensus raporunda aynı şekilde D vitamini ile zenginleştirilmiş mama veya supplement desteği verilmeyen infantlarda nutristonel rikets görülme sıklığının arttığı vurgulanmıştır (1). 2020 yılında yayınlanan bir derlemede annelere verilen D vitamini takviyesinin bebeğin vitamin D düzeyini arttırmakla beraber NR gelişim riskini azalttığı ancak kemik gelişimine katkısı ile ilgili yeterli kanıt olmadığı vurgulanmıştır (120). Buna karşın Wagner ve arkadaşları çalışmalarında emziren kadınların 6 ay boyunca 400 IU/gün D vitamini takviyesinin annenin D vitamini durumunu önemli ölçüde

iyileştirdiğini ve anne sütünün vitamin D miktarını yükselttiğini göstermişlerdir (121). Bizim çalışmamızda tanıli hastaların yalnızca 45 tanesinde beslenme durumu not edilmiş, ulaşılan anamnezlerde anne sütü anamnezi alınanlarda annenin takviye D vitamini alıp almadığı not edilmemişti. Çalışmamızda anne sütü alma durumu not edilen 45 olgunun % 28,8'i (n:13) ilk 6 ay hiç anne sütü almamıştı, %62'si (n:28) tanesi yalnızca anne sütü almıştı, %9,2'si (n:5) ise anne sütü ve tamamlayıcı gıda almıştı. Bu da yalnızca anne sütü alan bebeklerde annenin takviye alma faktörünü kıyaslamamızı engelledi. Ayrıca tamamlayıcı gıda alan bebeklerin aldığı gıdadaki D vitamini miktarı bilinmediğinden beslenme durumu ile rickets insidansı/seyri açısından korelasyon bakılamadı.

Tüm olgulara bakıldığında tanı anında vitamin D düzeyi 9,1 ng/mL (1-70 ng/mL) bulundu. Olguların %61,6'sında eksiklik, %37,6'sında ise yetmezlik mevcuttu. Ayrıca tanı anında ortalama kalsiyum düzeyi 9,8 mg/dL (3,6-11 mg/dL), ortalama fosfor düzeyi 4,7 mg/dL (2,4-7 mg/dL), ortalama alkalen fosfataz değeri 245U/L (52-1342 U/L) ve ortalama parathormon düzeyi 88,9 pg/mL (67-1077 pg/mL) bulundu. Hipokalsemi görülme oranının pandemi sırasında %3,8'den %5,9'a, hipofosfatemi görülme oranının %13,1'den %34,5'e yükseldiği, alkalen fosfataz düzeyi yüksekliğinin ise %24,7'den %45,5'e yükseldiği görüldü. NR tanıli hastaların D vitamini düzeylerine bakıldığında Fransa'da yayınlanan vaka serisinde 32 olgunun tamamında D vitamini eksikliği bulunurken % 62'sinde D vitamini yetersizliği bulunmaktaydı. Ortanca D vitamini düzeyi 6 (2–24) ng/ml idi (111). Tayvan'da yapılan bir başka NR çalışmasında ise ortalama D vitamini düzeyi 7.4 (1,4-9,2) ng/mL olarak belirtildi (122). Thacher ve arkadaşlarının Minnesota'da yaptığı bir çalışmada 25(OH)D değerleri belgelenen 49 hastanın 32'si (%65) 20 ng/mL'nin altında ve 11'i (%22) 10 ng/mL'nin altında değerlere sahipti (19). Küçükali ve arkadaşlarının 14 vakalık serisinde ise 1 vaka hariç hepsinin D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altındaydı, 8 tanesinin de 10 ng/ml nin altındaydı (109). Literatüre göre D vitamini düzeyinden bağımsız olarak günlük kalsiyum alımının 300 mg'ın altında olması durumunda nutrisyonel rikets kliniği oluşabileceği belirtilmiştir (1). Gelişmekte olan ülkelerde ise günlük önerilen diyetle kalsiyum alımı önerilen düzeyin yaklaşık üçte biri kadardır (123). Bu nedenle çalışmamızda D vitamini düzeyleri normal olan 4 olguda

nutrisyonel riketse neden olabilecek diğer risk faktörü olarak kalsiyum alımında eksiklik olabileceği düşünüldü.

NR tanılı hastalarda kalsiyum düzeylerine bakıldığında; Küçükali ve arkadaşlarının serisinde hipokalsemi görülme oranı %36, serum kalsiyum düzeyi ortancası 9,1 mg/dl iken (109), Fransa'da Flot ve arkadaşlarının serisinde serum kalsiyum değeri ortancası 8,24 mg/dl ve vakaların %62'si hipokalsemikti (111). Chuang ve arkadaşları ise çalışmalarında hastaların hipokalsemi görülme oranını %60 olarak belirledi (122). Çalışmamızda ise tanı anında ortanca kalsiyum düzeyi 9,8mg/dL (3,6-11 mg/dL) bulundu. Tüm vakaların %5,2'si (n:26) tanı anında hipokalsemikti. NR nin erken dönemlerinde hastaların serum kalsiyum seviyeleri genellikle normal veya hafif düşüktür. İleri evrede ise hipokalsemi genellikle mevcuttur ve klinik semptomlar bununla ilişkilidir (46). Çalışmamızda literatürdeki serilere göre daha az hipokalsemi oranı bulunmasını yine hastanemizde NR farkındalığı ve erken tanı oranının fazla olması ile ilişkilendirilebilir. Pandemi sürecine göre değerlendirildiğinde; pandemi sonrası yayınlanan 2 olguda da hipokalsemi mevcuttu (100, 101). Pandemi öncesi tanı alan 182 hastanın %3,8'inde (n:7), pandemi sırasında tanı alan 318 hastanın %5,9'unda (n:19) hipokalsemi olduğunu saptadık ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu durumu da pandemi sürecinin kısıtlamalarının asemptomatik veya normokalsemik dönemde başvuruları sınırlandırarak hastaların hipokalsemi semptomları geliştikten sonra başvurusuna yol açması ile ilişkilendirilebilir. NR tanılı hastaların serum fosfor düzeyleri incelendiğinde; Küçükali ve arkadaşları serilerinde hipofosfatemide görülme oranını %57 olarak belirledi (109). Fransadaki çalışmada ise fosfor değeri ortancası 4 mg/dl iken, hipofosfatemide görülme oranı %68 olarak bulundu (111). Tayvan'daki çalışmada ise çalışmalarında hastaların %70'i hipofosfatemikti ve hastaların ortanca fosfor değeri 3,0 mg/dl idi (122). Biz çalışmamızda literatürden yine farklı olarak vakaların %26,4'ünde tanı anında hipofosfatemide saptandı. Tıpkı hipokalsemi gibi hipofosfatemide görülme oranının literatürden daha düşük olmasını erken tanıya bağlı olabilir. Çünkü hipofosfatemide NR'in tüm evrelerinde görülebilse de bazı araştırmalar NR tanılı hastalarda erken evrelerde fosfor düzeylerinin normal olabildiğini göstermiştir (124). Tüm bunlarla birlikte çalışmamızda pandemi kısıtlamaları ile beraber hipofosfatemide oranının da pandemi sırasında arttığını, %13,1'den %34,5'e yükseldiğini belirledik.

Serum alkalen fosfataz düzeyleri ise; Küçükali ve arkadaşlarının çalışmasında olguların tamamında(n=14) yüksek olarak saptandı (109). Flot ve arkadaşlarının 38 hastalık serisinde ise laboratuvar verilerine ulaşılabilen 31 hastanın yine tamamında yüksekti (111). Tayvan serilerinde ise ortanca serum alkalen fosfataz değeri 1008 U/L (484-2051 U/L) olarak belirlenmişti ve hastaların %88 inde yüksek bulunmuştu (122). Alkalen fosfataz yüksekliği NR ile en sık ilişkilendirilen laboratuvar bulgularından biri olsa da kemiğe özgü bir belirteç değildir. Özgüllüğünü ve duyarlılığını değerlendirmek ve toplam ve kemiğe özgü alkalen fosfataz için yaşa özel referans aralıkları önermek için çalışmalara ihtiyaç vardır. C.J. ve arkadaşları çalışmalarında alkalen fosfataz yüksekliğinin pozitif prediktif indeksi %40 olduğundan tarama testi olarak kullanılmamasını önermiştir (125). Alternatif olarak, serumda ölçülen kemiğe özgü alkalen fosfataz bazen kullanılır, ancak bu test daha pahalıdır ve çocuklarda normatif referans aralıklarının olmaması nedeniyle sonuçların yorumlanması zor olabilir. Bizim çalışmamızda ise pandemi öncesi tanı alan 182 hastadan 45(%24,7) tanesinin, pandemi sırasında tanı alan 318 hastadan 145(%45,5) tanesinin tanı anında alkalen fosfataz düzeyi artmıştı. Alkalen fosfataz düzeyleri tarama amaçlı kullanılsa da NR tanılı çocuklarla yapılan diğer çalışmalar, raşitizmlili tüm çocuklar arasında yüksek kan alkalen fosfataz seviyeleri ve hastalığın şiddeti/evresi arasında korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (126). Biz çalışmamızda alkalen fosfataz düzeyi yüksekliğinin pandemi sırasında artmış olmasının kısıtlamalar NR vakalarının daha ileri evrelerde tanı alması ile ilişkilendirilebilir.

NR tanılı vakalarda parathormon düzeylerine bakıldığında; Küçükali ve arkadaşları çalışmalarında dâhil edilen tüm vakaların parathormon düzeylerinin yüksek olduğunu belirttiler (109). Flot ve arkadaşlarının 38 hastalık serisinde ise laboratuvar verilerine ulaşılabilen 32 hastanın yine tamamında PTH yüksekti (111). Benzer şekilde Tayvan'da yürütülen diğer çalışmada da hastaların tamamında (n=10) paratiroid hormon yüksekliği mevcuttu (122). Atapattu ve arkadaşları çalışmada PTH yüksekliği olan hastaları araştırarak kemik metabolizmasındaki düzensizliklerin tespit edilebildiği serum vitamin D düzeyini 34 nmol/l olarak belirlemiştir ve bu düzey Pediatrik Endokrin Derneği tarafından D vitamini eksikliğini tanımlamak için seçilen 37.5 nmol/l'ye benzerdir (127). Ayrıca Cranney ve arkadaşları çalışmalarında PTH ile serum 25(OH)D arasında ters orantı olduğunu vurgulamıştır (128). PTH yüksekliği

DSÖ klavuzuna göre de NR nin hemen her evresinde görülerek erken evrelerdeki hipokalsemi ve hipofosfatemi önlemektedir (46). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde dâhil edilen 500 hastanın tamamında tanı anında PTH yüksekliği bulunurken hipokalsemi ve hipofosfatemi görülme sıklığı beklenenden oldukça azdı.

Tanı anında radyografik olarak rikets bulgularına bakıldığında; DSÖ derlemesinde riketsin radyografik bulgularının daha çok orta ve ileri evrelerde belirgin olacağını vurgulamıştır (46). Ayrıca NR tanısında ne yalnızca klinik bulgular ne de radyografik bulguların yeterli olmadığı, anormal radyografik bulguların biyokimyasal ve histolojik anormallikler ortaya çıktıktan çok sonra ortaya çıkabileceğinden bahsedilmiştir. Nijeryada yapılan bir çalışma bunu kanıtlar niteliktedir. 18 aydan büyük 736 çocuk arasında, kemik deformitesi veya yürüme sorunu olan çocukların sadece %38'inde radyografik olarak raşitizm tanısı konmuştur (124). Bu ve benzeri çalışmalarda klinik ve radyografik kriterlerin tek başlarına tanı koymada kullanılmaması ve örtüşmeyebileceği vurgulanmıştır. Örneğin Ladhani ve arkadaşları da çalışmalarına dahil ettikleri 65 olgunun diğer nutrisyonel rikets bulguları olan ve olmayan toplam 48 tanesinde (%73) radyolojik rikets bulgusu tespit etti(117). Biz de çalışmamızda literatüre benzer olarak radyografik çalışmaya dâhil edilerek radyografik görüntülemesi yapılan 157 hastanın %58,5'inde (n:92) patolojik bulgu tespit edildi. Bu tutarsızlıkların, radyologlar ve pediatristler arasındaki yorumlamadan kaynaklı olası farklılıklarla birlikte, grafilere değerlendiren klinisyenlerin deneyim ve bilgi düzeyindeki değişkenlikle de ilişkili olabileceği kannatindeyiz.

NR tanılı vakalara verilen D vitamini süreleri karşılaştırıldığında; mevcut kılavuzların çoğu, çocuğun yaşına bağlı olarak 8-12 hafta arasında 1000 ila 10.000 IU arasında günlük dozlar önermektedir. Bununla birlikte, diğer bir strateji, stoss tedavisi olarak adlandırılan, tek doz veya birkaç hafta boyunca bölünmüş dozlar halinde verilen yüksek dozlarda D vitamini kullanımıdır (1). Türkiye'de daha önce yapılan bir çalışmada, 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL'nin altında olan 42 vakanın 21 tanesine stoss tedavisi (150.000 U/tek doz oral vitamin D3) ve 21 hastaya ise günlük yüksek doz D3 vitamini tedavisi (2000 U/gün D vitamini, 6 hafta) uygulandı. Tedavi sonunda biyokimyasal parametreler ve idrar kalsiyum/kreatinin oranı gruplar arasında farklılık göstermedi. Ancak stoss tedavisi sonunda D vitamini düzeyleri günlük düşük doz D vitamini tedavisi grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu (129). Buna karşın

Hindistan’da yapılan başka bir çalışmada 76 tane NR tanılı hasta, tek doz olarak 300.000 veya 600.000 IU D3 vitamini almak üzere randomize edildi. Tüm deneklerin 12. haftada radyolojik iyileşme kanıtı olduğu görüldü sadece 5(%6,5) çocukta hiperkalsemi görüldü (130). Bu ve benzeri çalışmalar ve görüş farklılıklarına rağmen en güncel derlemelerden biri olarak Chibuzor ve arkadaşları; çocuğun bir tedavi rejimine uymakta sosyal veya kültürel nedenlerle zorlanması durumunda, D vitamininin 1-5 gün içinde 100.000 IU ila 600.000 IU stoss tedavisi olarak verilmesini önermektedir (131). Biz de çalışmamızda yabancı uyruklu hastaların %14 üne stoss tedavisi başlanmışken T.C uyruklu hastaların yalnızca %5,8’ine başladığını belirledik. Yabancı uyruklu hastaların tedaviye uyum sürecinde zorluk yaşayabileceğini öngörmemizle ilişkilendirdiğimiz bu sonucu destekler nitelikte hastalarımızda; yabancı uyruklu hastalarda tekrar başvuru oranı %21 iken, T.C. uyruklu hastalarda %45 bulundu. Tüm vakalarımız ele alındığında sonuç ve tedavi için başvurmayan 85 hasta dışında; D vitamini tedavisi başlanan 415 olgudan 35 (%8,4) ine stoss tedavisi verilmişken 370 (%91,6) tanesine uzun süreli tedavi başlanmıştı.

NR tanılı hastalara verilen kalsiyum tedavileri ele alındığında; DSÖ önerilerinde yapılan çalışmalara dayanarak tek başına D vitamini takviyesi yerine oral kalsiyum replasmanı ile birlikte kombine tedavi verilmesinin daha iyi bir iyileşme süreci doğuracağını vurgulamıştır (45, 124). Bununla birlikte bazı ayrıcalıklı grupların intravenöz tedaviye ihtiyaç duyabileceği belirtilmiştir (46). Bizim çalışmamızda da toplam 63 hasta (%15) kalsiyum tedavisi almışken; 9 tanesi intravenöz kalsiyum tedavisine ihtiyaç duyacak klinik ve labarotuar bulgularına sahipti. İntravenöz kalsiyum tedavisi verilen grupta en sık semptom %67 ile hipokalsemik nöbeti. Ayrıca intravenöz tedaviye ihtiyaç duyan olgularda diğerlerine göre daha yüksek PTH ve ALP seviyeleri, daha derin hipokalsemileri mevcuttu.

Tedavi uyumu ve kontrole gelme durumu kıyaslandığında; Alpalhão ve arkadaşlarının belirttiği gibi da sosyal izolasyon önlemleri kapsamında evde izolasyonun ve izolasyonun sürdürülmesin; NR insidansında artışa yol açmasına ek olarak hastaların kontrol ve tedaviye uyum sürecini zorlaştırdığı görülmüştür (102).

Çalışmamızın kısıtlılıkları, belirtilen tarih aralığında hastanemiz genel pediatri polikliniklerine herhangi bir nedenle başvurusu olan ve D vitamini düzeyi bakılan

hastalar içerisinde NR tanısı konulan hastalar dahil edildi. Dolayısı ile bir tarama olarak vitamin D ve PTH düzeyi bakılmadığı için hesaplanan NR insidans gerçek düzeyin altında kalmış olabilir. Çalışmaya dahil edilen tüm çocuklara ait el bilek grafileri mevcut değildi ve d vitamini kullanma, anne sütü alma durumlarıyla ilgili veriler tüm hastalardan elde edilemedi.

Sonuç: Covid-19 kısıtlamaları, öngörüldüğü üzere öncelikle güneşe maruziyeti azalttığı bununla birlikte profilaksiye, takibe ve tedaviye uyumu azalttığı için pandemi öncesine göre pandemi sırasındaki nutrisyonel rikets olgularında anlamlı artışa yolaçmıştır. Özellikle yabancı uyruklu hastaların hem tedaviye hem de takibe uyumunun T.C vatandaşı olanlara göre daha az olduğu ve göçmen olguların daha çok infantil dönemde, T.C vatandaşı olan hastaların ise ergenlik döneminde yoğunlaştığı gözönüne alındığında; D vitamini profilaksisi ile ilgili özellikle göçmen çocuklar ve annelere uygulanmasının yaygınlaştırmasına yönelik ve ergenlerde D vitamini profilaksi uygulamasının başlatılmasıyla ilgili sağlık politikaları geliştirilmelidir. Özellikle pandemi gibi sağlık hizmeti alımının azaldığı olağan üstü dönemlerde D vitamini profilaksisi kullanımının artırılması için gerekli tedbirlere yer verilmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Çocuk Polikliniği'ne 11.03.2019 ile 11.03.2021 tarihleri arasında başvuran 16 yaş altı, kronik sistemik hastalığı olmayan, nutrisyonel rikets tanısı alan sırasıyla 182 ve 318 olmak üzere toplam 500 hasta dâhil edildi. Nutrisyonel rikets tanılı olgulardan genetik riketsler(7 hasta), kronik hastalık ilişkili riketsler(çölyak vb malabsorbsiyon, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı olanlar vb)(13 hasta), prematüriteye bağlı metabolik kemik hastalığı olanlar, antiepileptik kullanan hastalar(20 hasta) dâhil edilmedi.
2. Pandemi öncesi aralıkta başvuran 51251 hasta arasında NR insidansının %0,35, pandemi sırasındaki dönemde ise 24185 hasta arasında NR insidansının %1,3 olduğu tespit edildi. 1 yıllık periyotlar kıyaslandığında pandemi sırasında nutrisyonel rikets sıklığının pandemi öncesine göre 3,7 kat arttığı görüldü.
3. Çalışmaya dâhil edilen 500 olgunun 203 (%40,6) tanesi kız, 297(%59,4) tanesi erkekti. Pandemi öncesi 182 olgunun 105(%57,6) tanesi kız, 77(%42,4) tanesi erkekti. Pandemi sonrası tanı alanlarda ise toplam 318 olgunun 192(%60,3) tanesi kız, 126 (%39,7) tanesi erkekti.
4. Çalışmaya dâhil edilen tüm vakalarda toplam 500 vakadan 126(%25,2) tanesi yabancı uyruklu, 374(%74,8) tanesi T.C uyruklu hastalardan oluşmaktaydı. Pandemi öncesi gruptaki 182 olgunun %77'si (n:140) T.C. uyruklu iken, %23'ü (n:42) yabancı uyruklu hastalardan oluşmaktaydı. Pandemi sırasında tanı alan 318 olgunun ise %73'ü (n:234) T.C uyruklu iken %27'si (n:84) yabancı uyruklu olarak belirlendi. Bununla birlikte NR insidansına bakıldığında yabancı uyruklu hastalarda %1,1 olarak belirlenirken T.C uyruklu başvurulardaki oran ise %0,5 idi.
5. Tüm olguların yaş ortancası 134 (1-191) ay idi. Pandemi öncesi olguların yaş ortancası 142(1-191) ay iken pandemi sırasında tanı alan olguların yaş ortancası ise 122 (3-190) aydı. Her iki grupta da vakaların ilk 36 ay ve

adölesan dönemde olmak üzere iki kez pik yaptığı görüldü. T.C vatandaşı vakaların 12 yaş üzerinde yoğunlaştığı, yabancı uyruklu hastaların ise 6-24 ay arasında sıklaştığı görüldü.

6. Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların %4'ü (n: 20) başvuru anında herhangi bir şikâyet belirtmez iken hastalarının %96'sının (n:480) başvuru anında şikâyeti mevcuttu.
7. Her iki dönemdeki tüm semptomatik olgular ele alındığında %51'inin (n:246) başvuru anındaki şikâyetleri nutrisyonel riketse özgü olmayan semptomlardan oluşmaktaydı. Kategorize edilerek rikets ile ilişkilendirilen ve en sık görülen şikâyetler sırası ile boy kısalığı (%13), kemik deformitesi ve/veya yürüme bozukluğu (%11) ve iştahsızlık-halsizlik (%10) idi. Hipokalsemik nöbet şikâyeti ile başvuran olgu sayısı ise 8 (%1,7) idi.
8. Başvuru anındaki şikâyetler pandemi zamanına göre kategorize edildiğinde ise boy kısalığı pandemi öncesi vakaların %15'inde ilk başvuru nedeni iken pandemi sırasında ilk başvuru nedeni olarak boy kısalığı vakaların %10'unda mevcuttu. Yine pandemi öncesi vakaların %16,4'ü yürüme bozukluğu/kemik deformitesi ile başvururken pandemi sırasında bu şikâyetle başvuranların oranı %7,2 idi. Nonspesifik semptomlarla başvuran olgu oranı pandemi öncesi %40 iken pandemi sonrası %54 olarak belirlendi.
9. Olguların başvuru sebeplerinin uyruklarına göre incelemesinde T.C. vatandaşı hastalarda başvuru sebepleri sırasıyla non spesifik semptom %54, boy kısalığı %11,5, iştahsızlık/halsizlik %8,8, kemik deformitesi/yürüme bozukluğu %5,6, gastrointestinal semptom %5,1, asemptomatik başvuru 18 vaka %4,8, enfeksiyon %4,5, anemi %3,7, hipokalsemik nöbet/kasılma %1,3 ve fontanel genişliği %0,5 olarak saptandı.
10. Olguların başvuru sebeplerinin uyruklarına göre incelemesinde yabancı uyruklu vakalarda ise; non spesifik semptom %34,9, kemik deformitesi/yürüme bozukluğu %25,4, boy kısalığı %15,1, iştahsızlık/halsizlik %10,3, enfeksiyon %6,3, hipokalsemik nöbet/kasılma

%2,4, gastrointestinal semptom %1,6, asemptomatik başvuru %1,6, anemi %1,6 ve fontanel genişliği %0,8 olarak saptandı.

11. Pandemi öncesi tanı alan 182 vakanın 154 tanesinin vücut ağırlık ve boy persentilleri not edilmişti. Bu hastaların %4,6'sının vücut ağırlığı 3 persentilin altında, %7,1'nin ağırlığı 3 persentilde, %16,3'ü 10 persentilde idi. Hastaların %26,6'sı 25. persentilde idi. Ağırlık median persentil değeri 25 idi.
12. Pandemi öncesi tanı alan hastaların %10,3'nün boy persentili 3 persentilin altında, %6,5inin 3 persentilde, %16,2 sinin 10 persentilde olduğu görüldü. Boy median persentil değeri 25 idi.
13. Pandemi sonrası 318 vakanın 221 tanesinin vücut ağırlık ve boy persentilleri not edilmişti. Not edilen 221 tane vakanın %6,3'ünün ağırlık persentili 3 persentilin altında, %7,6'sının ağırlığı 3 persentilde, %24,4'ü ise 10 persentildeydi. 25 persentilde olan vaka oranı %25,7'ydi. Median ağırlık persentili 25 persentildi.
14. Pandemi sonrası vakaların boy persentili ise %9'u 3 persentilin altında, %7,3'ü 3 persentilde, %20,4'ü 10 persentilde olduğu görüldü. Olguların %22,1'i 25 persentilde idi. Boy persentilleri ortancası 25 persentildi.
15. Çalışmaya dâhil edilen tüm vakalarda profilaksi alma durumu not edilen 298 tane vaka mevcuttu. Bu vakalarda 267(%89,5) tanesi profilaksi almamış, 31(%10,5) tanesi ise düzenli veya düzensiz profilaksi almıştı.
16. Pandemi öncesi NR tanısı alan olguların %83'ünün profilaksi almadığı, %17'sinin (n:13) ise profilaksi aldığı görüldü. Pandemi öncesi profilaksi alan vakaların tamamının aile sağlığı merkezlerinden ücretsiz verilen piyasa ürünü ile profilaksi aldığı görüldü. Profilaksi alan hastaların %77'si profilaksiyi düzenli ve doğru dozda aldığı, %23'nün ise tanesinin ise profilaksiyi düzensiz aldığı saptandı.
17. Pandemi sırasında tanı alan 318 hastadan profilaksi alma durumu 221 hastada kaydedilmişti. Bu hastaların %92'sinin profilaksi almadığı görüldü. Profilaksi alan 18 hastanın %94'ü aile sağlığı merkezlerinden ücretsiz verilen piyasa ürünü ile profilaksi almıştı. Ayrıca profilaksi alan

hastaların %33' ü düzenli profilaksi alırken %67 sinin profilaksiyi düzenli almadığı görüldü.

18. Pandemi öncesi dönemde 10 hastanın, pandemi sonrası dönemde 6 hastanın düzenli profilaksi aldığını beyan etmesine rağmen NR tanısı aldığı görüldü.
19. Pandemi öncesindeki döneme göre pandemi sırasında tanı alan vakalarda; profilaksi düzenine uyumunun %77'den %33 e, düzenli profilaksi alma oranının ise %5,4 ten %1,8 e gerilediği görüldü.
20. Pandemi sürecine göre kıyaslandığında NR tanısı alan hastalarda profilaksi alma oranı pandemi öncesi %17 iken pandemi sırasında profilaksi alma oranının %8'e düştüğü görüldü.
21. Nutrisyonel rikets tanısı alan 500 olgudan D vitamini profilaksisi alma durumu 298 hastada not edilmişti. 105 yabancı uyruklu hastadan 96(%91,4) tanesi D vitamini profilaksisi almamış, 8 (%5.7) tanesi düzensiz almış, 1(%0.9) tanesi düzenli profilaksi almıştı. Dâhil edilen 193 T.C. vatandaşı hastada ise, 171(%88,6) tanesi profilaksi hiç almamış, 19 (%9.8) tanesi düzensiz almış, 3(%1,6) tanesi de düzenli profilaksi almıştı.
22. Çalışmaya dâhil edilen 500 olgunun 45 tanesinin anne sütü alma durumu kaydedilmişti. Bu olgulardan % 28,8'i ilk 6 ay hiç anne sütü almamıştı, %62'si yalnızca anne sütü almıştı, %9,2'si ise anne sütü ve tamamlayıcı gıda almıştı.
23. Pandemi öncesi dönemde tanı alan vakalardan beslenme durumu not edilen 18 (%100) vakadan 15 (%83,5) tanesinin ilk 6 ay yalnızca anne sütü aldığı, 1 (%5,5) tanesinin ilk 6 ayda anne sütüne tamamlayıcı beslenme ile takviye edildiği, 2 (%11) tanesinin ise hiç anne sütü almadığı not edilmişti. Tüm popülasyonu temsil etmemekle beraber örnekleme NR tanılı vakalarda anne sütü hiç almama oranının pandemi öncesi dönemde %11 iken pandemi sırasında %41'e yükseldiği görüldü.
24. Tüm olgulara bakıldığında tanı anında vitamin D düzeyi ortancası 9,1ng/mL (1-70ng/mL) bulundu. Olguların 4 (%0,8) tanesinin D vitamini düzeyi normal iken 308 (%61,6) tanesinde eksiklik, 188 (%37,6) tanesinde yetmezlik mevcuttu. Pandemi öncesi D vitamini değeri ortancası 9,55

ng/mL(1-57 ng/mL) idi. Pandemi sonrası vakalarda D vitamini değeri ortancası ise 9,0ng/mL (1-70ng/mL) bulundu.

25. Dâhil edilen tüm olgulara bakıldığında tanı anında ortalama kalsiyum düzeyi 9,8mg/dL(3,6-11 mg/dL) bulundu. Tüm vakaların %5,2'si (n:26) tanı anında hipokalsemikti. Pandemi öncesi tanı alan hastaların %3,8'inde hipokalsemi saptanırken, pandemi sırasında tanı alan hastaların %5,9'unda hipokalsemi olduğu görüldü.
26. Dâhil edilen tüm olgulara bakıldığında tanı anında ortalama fosfor düzeyi 4,7mg/dL(1,7-7,2 mg/dL) bulundu. Pandemi öncesi tanı alan 182 hastanın %13,1'inde, pandemi sırasında tanı alan 318 hastanın ise %34,5'inde hipofosfatemi görüldü.
27. Dâhil edilen tüm olgulara bakıldığında tanı anında ortalama alkalen fosfataz düzeyi 253 U/L(52-1982 U/L) bulundu. Pandemi öncesi tanı alan 182 hastadan %24,7'sinde, pandemi sırasında tanı alan 318 hastadan %45,5'inde tanı anında alkalen fosfataz düzeyi artmıştı.
28. Dâhil edilen tüm olgulara bakıldığında tamamında parathormon yüksekliği varken, tanı anında ortalama parathormon düzeyi 90 pg/mL (67-1077 pg/mL) bulundu.
29. Çalışmaya dâhil edilen 500 olgunun 157 tanesinde sol el bilek grafisi görülmüştü. Grafi görülen hastaların %58,5'inde patolojik bulgu mevcuttu.
30. Pandemi öncesinde tanı alan ve radyografik olarak değerlendirilen 54 olgunun %48'inde, Pandemi sırasında tanı alan ve radyografik olarak değerlendirilen 103 vakanın %64'ünde radyolojik rikets bulgusu saptandı
31. Pandemi öncesi tanı alarak sonuç almak için başvuran 150 hastanın %99,4'üne (n:149) oral D vitamini tedavisi verilirken, sadece 1(%0,6) hastaya intramusküler tedavi verilmişti. Pandemi sonrası tanı alarak sonuç için başvuran 268 hastanın ise tamamına (%100) oral vitamin D tedavisi verilmişti.
32. Tüm vakalar ele alındığında D vitamini tedavisi başlanan 415 olgudan 35 (%8,4) ine stoss tedavisi verilmişken 370 (%91,6) tanesine uzun süreli tedavi başlanmıştı.

33. Yabancı uyruklu olup NR tanısı alarak tedavi başlanan 126 hastanın 18 (%14) tanesine stoss tedavisi verilmişken, 289 T.C uyruklu hastanın 17 tanesine (%5,8) stoss tedavisi başlanmıştı.
34. Stoss tedavisi başlanan vakalarda ortanca parathormon değeri 182 pg/mL (70-1070 pg/mL) iken, uzun süreli tedavi başlanan vakalarda 89 pg/mL (67-1077 pg/ml) olarak belirlendi. Alkalen fosfataz değeri ortancası ise stoss alan grupta 399 U/L (70-1902 U/L) iken uzun süreli tedavi başlanan vakalarda 250 U/L (52-1982 U/L) olarak belirlendi
35. Tedavisi planlanan toplam 415 hastadan 9 tanesine intravenöz kalsiyum verildi. İntravenöz kalsiyum tedavisi verilen grupta en sık semptom %67 ile hipokalsemik nöbet/kasılma idi.
36. Pandemi öncesi dönemde NR tanısı alarak tedavi başlanan 150 hastanın %31,3'ünün tanesinin kontrol için başvurduğu,%68,7'sinin kontrol için tekrar başvurmadığı görüldü.
37. Pandemi öncesi hastalarda T.C uyruklu hastalarda kontrole gelme oranı %52 iken yabancı uyruklu hastalarda %17 olarak belirlendi.
38. Pandemi sırasında tanı alan ve tedavi başlanan 268 hastanın %76,9'unun tekrar başvurmadığı, %23,1'inin tedaviye uyumlu olduğu görüldü. Pandemi sırasında tanı alan hastaların uyruklarına göre incelenmesinde ise T.C. uyruklu hastalarda kontrole gelme oranı %40 iken, yabancı uyruklu hastalarda %23 bulundu.
39. Tüm olgulara bakıldığında ise kontrole gelme/sonuç için başvurma durumu yabancı uyruklu hastalarda(n=126) tekrar başvuru oranı %21 iken, T.C. uyruklu hastalarda (n=374) tekrar başvuru oranı %45 bulundu.
40. Tedavi uyumu ve kontrole gelme durumu kıyaslandığında pandemi öncesi ile pandemi sırasındaki durum karşılaştırıldığında tedaviye uyum ve takibe gelme oranının %31,3 ten %23,1'e düştüğü görüldü.
41. Nutrisyonel rikets tanısı alarak tedavi başlanan tüm olgularda PTH düzeyi ortalama 1,83 (0-3) ayda normal değerlere ulaşmış bulundu.
42. Olguların tamamına bakıldığında oral veya intravenöz kalsiyum tedavisi başlanan 26 hastanın kalsiyum düzelme zamanı ortancası 2 gün (1-4 gün) olarak belirlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*. 2016;85(2):83-106.
2. Doğa YM. insan tarihinde vitamin D. *Katkı pediatri dergisi*. 1990;11(4):345-50.
3. Martins e Silva J. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. *Acta reumatológica portuguesa*. 2007.
4. Hess AF, Unger LJ. Prophylactic therapy for rickets in a Negro community. *Journal of the American Medical Association*. 1917;69(19):1583-6.
5. Semba RD. On the 'discovery' of vitamin A. *Annals of nutrition and metabolism*. 2012;61(3):192-8.
6. Rajakumar K. Vitamin D, cod-liver oil, sunlight, and rickets: a historical perspective. *Pediatrics*. 2003;112(2):e132-e5.
7. McCollum E, Simmonds N, Parsons H, Shipley P, Park E. Studies on experimental rickets: I. The production of rachitis and similar diseases in the rat by deficient diets. *Journal of Biological Chemistry*. 1921;45(2):333-41.
8. Mellanby E. An experimental investigation of rickets. *Lancet*. 1919;1:407-12.
9. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley Pd. Studies on experimental rickets: XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *Journal of Biological Chemistry*. 1922;53(2):293-312.
10. HESS AF, Lewis J. Clinical experience with irradiated ergosterol. *Journal of the American Medical Association*. 1928;91(11):783-8.
11. Welch TR, Bergstrom WH, Tsang RC. Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(2):143-5.
12. Chesney RW. Rickets: the third wave. *Clinical pediatrics*. 2002;41(3):137-9.
13. Harrison HE. A tribute to the first lady of public health (Martha M. Eliot). V. The disappearance of rickets. *American Journal of Public Health and the Nations Health*. 1966;56(5):734-7.
14. Ryan AS. The resurgence of breastfeeding in the United States. *Pediatrics*. 1997;99(4):e12-e.
15. Chesney RW. Rickets: an old form for a new century. *Pediatrics international*. 2003;45(5):509-11.

16. Beck-Nielsen SS, Brock-Jacobsen B, Gram J, Brixen K, Jensen TK. Incidence and prevalence of nutritional and hereditary rickets in southern Denmark. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(3):491.
17. Siddiqui A, Kamfar H. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region, Saudi Arabia. *The Saudi Medical Journal*. 2007;28(3).
18. Hannam S, Lee S, Sellars M. Severe vitamin D deficient rickets in black Afro-Caribbean children. *Archives of disease in childhood*. 2004;89(1):91-2.
19. Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, Singh RJ, Cha SS, Maxson JA, et al., editors. Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*; 2013: Elsevier.
20. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46(3):224-41.
21. Buyukavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum’da 0-3 yaş grubu çocuklarda nütrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 1999;42:389-96.
22. Hatun S, Bereket A, Özkan B, Çopkun T, Köse R, Çalıkoğlu AS. Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(4):373-4.
23. Nitsch-Osuch A, Woźniak KA, Brydak LB. [Vaccination against influenza in pregnant women-safety and effectiveness]. *Ginekologia polska*. 2013;84(1):56-61.
24. Cesur Y, Doğan M, Ariyuca S, Basaranoglu M, Bektas MS, Peker E, et al. Evaluation of children with nutritional rickets. 2011.
25. Orhan MF. Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri. 2006.
26. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *The Journal of nutrition*. 2005;135(2):279-82.
27. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062-72.
28. Andıran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition*. 2002;18(1):47-50.
29. Hochberg Ze. Rickets: It’s not just vitamin D deficiency. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2001;8(1):23-8.
30. Dursun A, Coşkun T. Hipofosfatemik riketsde uzun süreli izlem. Eds: Özalp, İ, Tuncer, M Katkı *Pediatric Dergisi*, Ankara, 20 (4), 536. 1999;550.
31. Caplan A. The cellular and molecular embryology of bone formation. *Bone Miner Res*. 1987;5:117-83.

32. Hall BK, Miyake T. Divide, accumulate, differentiate: cell condensation in skeletal development revisited. *International Journal of Developmental Biology*. 2004;39(6):881-93.
33. Harada S-i, Rodan GA. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*. 2003;423(6937):349-55.
34. Mackie E, Ahmed Y, Tatarczuch L, Chen K-S, Mirams M. Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2008;40(1):46-62.
35. Bishop N, Dimitri P. Rickets. *Pediatrics and Child Health*. 2007;17:279-87.
36. Özkan B. Nutritional rickets. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(4):137.
37. Unuvar T, Buyukgebiz A. Nutritional rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*. 2010;7(3):283-91.
38. Wharton B, Bishop N. Rickets. *The Lancet*. 2003;362(9393):1389-400.
39. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Manaster B, Reading JC. Radiographic scoring method for the assessment of the severity of nutritional rickets. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2000;46(3):132-9.
40. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(17):1760-9.
41. Greer FR. Vitamin D deficiency—it's more than rickets. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(4):422-3.
42. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(4):1146-52.
43. Holmlund-Suila E, Koskivirta P, Metso T, Andersson S, Mäkitie O, Viljakainen HT. Vitamin D deficiency in children with a chronic illness—seasonal and age-related variations in serum 25-hydroxy vitamin D concentrations. *PLoS One*. 2013;8(4):e60856.
44. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Reading JC, et al. A comparison of calcium, vitamin D, or both for nutritional rickets in Nigerian children. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):563-8.
45. Aggarwal V, Seth A, Aneja S, Sharma B, Sonkar P, Singh S, et al. Role of calcium deficiency in development of nutritional rickets in Indian children: a case control study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):3461-6.

46. Organization WH. Nutritional rickets: a review of disease burden, causes, diagnosis, prevention and treatment. 2019.
47. Cipriani C, Romagnoli E, Pepe J, Russo S, Carlucci L, Piemonte S, et al. Long-term bioavailability after a single oral or intramuscular administration of 600,000 IU of ergocalciferol or cholecalciferol: implications for treatment and prophylaxis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(7):2709-15.
48. Mondal K, Seth A, Marwaha RK, Dhanwal D, Aneja S, Singh R, et al. A Randomized controlled trial on safety and efficacy of single intramuscular versus staggered oral dose of 600 000IU Vitamin D in treatment of nutritional rickets. *Journal of tropical pediatrics*. 2014;60(3):203-10.
49. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(6):1357-64.
50. D Carter G. Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Current drug targets*. 2011;12(1):19-28.
51. Farrell C-JL, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods. *Clinical chemistry*. 2012;58(3):531-42.
52. Tai SS-C, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography– tandem mass spectrometry. *Analytical chemistry*. 2010;82(5):1942-8.
53. Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytanghe K, Thienpont LM. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Clinical chemistry*. 2011;57(3):441-8.
54. Sempos CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM, * VDSP. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2012;72(sup243):32-40.
55. ÇOBANOĞLU G. D Vitamininin Biyolojisi ve Doğal Kaynakları. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 11(Ek (Suppl.) 1):380-91.
56. Haddad JG. Vitamin D—solar rays, the Milky Way, or both?: *Mass Medical Soc*; 1992. p. 1213-5.
57. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across

- seasons at two US latitudes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(6):929.e1-. e9.
58. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt S. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981;211(4482):590-3.
 59. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1689S-96S.
 60. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*. 1999;96(4):507-15.
 61. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste J-R, Jacobsen C, Nielsen MS, et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25 (OH) vitamin D3. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(24):13895-900.
 62. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(2):1199-203.
 63. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in the human kidney. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1999;10(12):2465-73.
 64. Takeyama K-i, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science*. 1997;277(5333):1827-30.
 65. Tinawi M. Disorders of calcium metabolism: hypocalcemia and hypercalcemia. *Cureus*. 2021;13(1).
 66. Bronner F. Extracellular and intracellular regulation of calcium homeostasis. *TheScientificWorldJournal*. 2001;1:919-25.
 67. Yu E, Sharma S. *Physiology, calcium*. 2018.
 68. Gerlinger C, Oster M, Borgelt L, Reyer H, Muráni E, Ponsuksili S, et al. Physiological and transcriptional responses in weaned piglets fed diets with varying phosphorus and calcium levels. *Nutrients*. 2019;11(2):436.
 69. Conceição E, Carvalho J, Manhães A, Guarda D, Figueiredo M, Quitete F, et al. Effect of early overfeeding on palatable food preference and brain dopaminergic reward system at adulthood: role of calcium supplementation. *Journal of Neuroendocrinology*. 2016;28(5).
 70. Fukumoto S. Osteocytes and Wnt signaling. *Clinical calcium*. 2019;29(3):317-21.

71. Tardy A-L, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and minerals for energy, fatigue and cognition: A narrative review of the biochemical and clinical evidence. *Nutrients*. 2020;12(1):228.
72. D IoMCtRDRIfV. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academies Press (US) Washington (DC); 2011.
73. USDA U. Dietary guidelines for Americans. US Department of Agriculture and US Department of Health and Human Services, Washington DC (Online: <http://www.cnpp.usda.gov/Publications/DietaryGuidelines/2010/PolicyDoc/PolicyDoc.pdf>). 2010.
74. Shane E, Rosen CJ, Mulder JE. Diagnostic approach to hypercalcemia. *Uptodate* (Internet). 2018.
75. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Canadian family physician*. 2012;58(2):158-62.
76. Schafer AL, Shoback DM. Hypocalcemia: Definition, etiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 2018:646-53.
77. Kazama JJ. Oral phosphate binders: history and prospects. *Bone*. 2009;45:S8-S12.
78. Peacock M, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, et al. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(9):3011-9.
79. of the International CSG. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature microbiology*. 2020;5(4):536.
80. Perlman S. Another decade, another coronavirus. *Mass Medical Soc*; 2020. p. 760-2.
81. McIntosh K, Hirsch M, Bloom A. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. *UpToDate* Available online: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-andprevention> Accessed. 2021;18.
82. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta paediatrica*. 2020;109(6):1088-95.
83. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z-J. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *Jama*. 2020;323(13):1313-4.
84. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2020;39(5):355.

85. Brady MT, Byington CL, Davies H, Edwards KM, Glode MP, Jackson MA, et al. Additional recommendations for use of tetanus toxoid, reduced-content diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap). *Pediatrics*. 2011;128(4):809-12.
86. van Hoek AJ, Andrews N, Campbell H, Amirthalingam G, Edmunds WJ, Miller E. The social life of infants in the context of infectious disease transmission; social contacts and mixing patterns of the very young. *PloS one*. 2013;8(10):e76180.
87. Johnstone-Robertson SP, Mark D, Morrow C, Middelkoop K, Chiswell M, Aquino LD, et al. Social mixing patterns within a South African township community: implications for respiratory disease transmission and control. *American journal of epidemiology*. 2011:kw251.
88. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EW, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): what do we know about children? A systematic review. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(9):2469-79.
89. Covid C, Team R, Covid C, Team R, Bialek S, Gierke R, et al. Coronavirus disease 2019 in children—United States, february 12–april 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(14):422.
90. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1663-5.
91. da Fonseca Lima EJ, Mello MJG, Lopes MIL, Serra GHC, Lima DEP, Correia JB. Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: a case control study. *BMC pediatrics*. 2016;16(1):157.
92. Tsitsika AK, Andrie EK, Psaltopoulou T, Tzavara CK, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Association between problematic internet use, socio-demographic variables and obesity among European adolescents. *The European Journal of Public Health*. 2016;26(4):617-22.
93. Cluver L, Lachman JM, Sherr L, Wessels I, Krug E, Rakotomalala S, et al. Parenting in a time of COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10231).
94. Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster medicine and public health preparedness*. 2013;7(1):105-10.
95. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. 2016;85(2):83-106.
96. Sodri NI, Mohamed-Yassin M-S, Nor NSM, Ismail IAJTAJoCR. Rickets Due to Severe Vitamin D and Calcium Deficiency During the COVID-19 Pandemic in Malaysia. 2021;22:e934216-1.
97. Liyanage G, de Silva YJCriP. Vitamin D deficiency rickets and COVID-19 pandemic. 2021;2021.

98. Yu L, Ke H-J, Che D, Luo S-L, Guo Y, Wu J-LJRM, et al. Effect of pandemic-related confinement on vitamin D status among children aged 0–6 years in Guangzhou, China: A cross-sectional study. 2020;13:2669.
99. Rustecka A, Maret J, Drab A, Leszczyńska M, Tomaszewska A, Lipińska-Opalka A, et al. The impact of COVID-19 pandemic during 2020–2021 on the vitamin D serum levels in the paediatric population in Warsaw, Poland. 2021;13(6):1990.
100. Liyanage G, de Silva Y. Vitamin D deficiency rickets and COVID-19 pandemic. Case Reports in Pediatrics. 2021;2021.
101. Sodri NI, Mohamed-Yassin M-S, Nor NSM, Ismail IA. Rickets Due to Severe Vitamin D and Calcium Deficiency During the COVID-19 Pandemic in Malaysia. The American Journal of Case Reports. 2021;22:e934216-1.
102. Alpalhão M, Filipe P. SARS-CoV-2 pandemic and Vitamin D deficiency—A double trouble. Photodermatology, photoimmunology & photomedicine. 2020.
103. Munns CF, Simm PJ, Rodda CP, Garnett SP, Zacharin MR, Ward LM, et al. Incidence of vitamin D deficiency rickets among Australian children: an Australian Paediatric Surveillance Unit study. Medical Journal of Australia. 2012;196(7):466-8.
104. Modgil G, Williams B, Oakley G, Burren C. High prevalence of Somali population in children presenting with vitamin D deficiency in the UK. Archives of disease in childhood. 2010;95(7):568-9.
105. YILDIZ M, KILINÇ S. Semptomatik Hipokalsemi ve Nutrisyonel Rikets Nedenli Hastane Başvuruları: Göçmen Suriye’li Süt Çocuklarının Predominansı. Çocuk Dergisi. 2020;20(2):53-8.
106. Thacher TD, Pludowski P, Shaw NJ, Mughal MZ, Munns CF, Högl W. Nutritional rickets in immigrant and refugee children. Public Health Reviews. 2016;37(1):1-10.
107. Fahrni O, Wilhelm-Bals A, Posfay-Barbe KM, Wagner NJEJoP. Hypovitaminosis D in migrant children in Switzerland: a retrospective study. 2021;180(8):2637-44.
108. Acoglu EA, Yucel H, Polat E, Senel SJIP. Nutritional rickets with severe complications in Syrian and Iraqi refugee children. 2020;57(1):64-6.
109. KÜÇÜKALİ GK, KURNAZ E, ERDEVE ŞŞ, AYCAN Z. Ülkemizde D Vitamini Profilaksisine Rağmen Devam Eden Bir Problem: Nutrisyonel Rikets. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2016;11(2):98-102.
110. Acoglu EA, Yucel H, Polat E, Senel S. Nutritional rickets with severe complications in Syrian and Iraqi refugee children. Indian Pediatrics. 2020;57(1):64-6.

111. Flot C, Porquet-Bordes V, Bacchetta J, Rothenbuhler A, Lienhardt-Roussie A, Giabicani E, et al. Demographic characteristics, risk factors, and presenting features of children with symptomatic nutritional rickets: a french series. *Hormone Research in Paediatrics*. 2020;93(5):304-12.
112. Hollmeyer HG, Hayden F, Poland G, Buchholz U. Influenza vaccination of health care workers in hospitals—a review of studies on attitudes and predictors. *Vaccine*. 2009;27(30):3935-44.
113. Keskin H, Ozkan B, Doneray H, editors. The effect of vitamin D therapy on serum adiponectin levels in children with vitamin D deficiency rickets. *HORMONE RESEARCH*; 2008: KARGER ALLSCHWILERSTRASSE 10, CH-4009 BASEL, SWITZERLAND.
114. Julies P, Lynn RM, Pall K, Leoni M, Calder A, Mughal Z, et al. Nutritional rickets under 16 years: UK surveillance results. *Archives of Disease in Childhood*. 2020;105(6):587-92.
115. Akazawa Y, Shiohara M, Amano Y, Uchida N, Nakamura S, Minami I, et al. The clinical characteristics of vitamin D deficiency in childhood: a systematic literature review of Japanese patients. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2010;23(7):675-84.
116. Ahmed S, Franey C, McDevitt H, Somerville L, Butler S, Galloway P, et al. Recent trends and clinical features of childhood vitamin D deficiency presenting to a children's hospital in Glasgow. *Archives of Disease in Childhood*. 2011;96(7):694-6.
117. Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentation of vitamin D deficiency. *Archives of disease in childhood*. 2004;89(8):781-4.
118. YILMAZ H. Riketsli hastalarda kardiyak fonksiyonlar ve total antioksidan kapasitenin araştırılması/Cardiac functions and total antioxidant activity in children with vitamin D defficiency rickets. 2008.
119. Combs G, Hassan N. The Chakaria food system study: household-level, case–control study to identify risk factor for rickets in Bangladesh. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(11):1291-301.
120. Tan ML, Abrams SA, Osborn DA. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(12).
121. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeeding Medicine*. 2006;1(2):59-70.
122. Chuang L-H, Tung Y-C, Liu S-Y, Lee C-T, Chen H-L, Tsai W-Y. Nutritional rickets in Taiwanese children: Experiences at a single center. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;117(7):583-7.

123. Pettifor JM. Calcium and vitamin D metabolism in children in developing countries. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2014;64(Suppl. 2):15-22.
124. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Lawson JO, Isichei CO, Chan GM. Case-control study of factors associated with nutritional rickets in Nigerian children. *The Journal of pediatrics*. 2000;137(3):367-73.
125. Hyman C, Ayoub DM, Miller ME. Response to Taylor et al: Comments on Making the Diagnosis of Rickets in Asymptomatic Young Children. 2010.
126. Ahmed IR, Ejaz MS, Mehnaz A, Shaikh FA. Nutritional Rickets: Correlation between clinical, biochemical and radiological profile. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2011;27(3).
127. Atapattu N, Shaw N, Högl W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatric research*. 2013;74(5):552-6.
128. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence report/technology assessment. 2007(158):1.
129. Emel T, Doğan DA, Erdem G, Faruk Ö. Therapy strategies in vitamin D deficiency with or without rickets: efficiency of low-dose stoss therapy. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2012;25(1-2):107-10.
130. Mittal H, Rai S, Shah D, Madhu S, Mehrotra G, Malhotra RK, et al. 300,000 IU or 600,000 IU of oral vitamin D3 for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. *Indian pediatrics*. 2014;51(4):265-72.
131. Chibuzor MT, Graham-Kalio D, Osaji JO, Meremikwu MM. Vitamin D, calcium or a combination of vitamin D and calcium for the treatment of nutritional rickets in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(4).

8. EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

17/11/2021

Sayı: 2020-KAEK-141/246
Protokol No: E-21/11-239
Konu: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı

**Dr. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

'Covid-19 Pandemisi Öncesinde ve Pandemi Sırasında Nutrisyonel Rikets İnsidansı, Klinik ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Karşılaştırılması' adlı klinik araştırmalar başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE
Etik Kurul Başkanı

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Plevne Mahallesi Babür Cad.No:44 Altındağ/ANKARA Tel: 0312 305 6183-6184

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ SIRASINDA NUTRİSYONEL RİKETS İNSİDANSI, KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/11-239

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI E.A.H. BABÜR CAD. NO:44 (06080) ALTINDAĞ / ANKARA
	TELEFON	0312 305-61 83 - 61 84
	FAKS	
	E-POSTA	suetikkurul@hotmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ. DR. MELAHAT MELEK OĞUZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	PROF.DR. MELTEM AKÇABOY			
	DESTEKLEYİCİ	-----			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-----			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-----			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒ RETROSPEKTİF		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Diğer ise belirtiniz UZMANLIK TEZ			
		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ SIRASINDA NUTRİSYONEL RİKETS İNSİDANSI, KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/11-239

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021-239	Tarih: 17/11/2021			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. ŞENAY SAVAŞ ERDEVE

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Ali FETTAH	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU	Yenidoğan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Melikşah KESKİN	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		COVID-19 PANDEMİSİ ÖNCESİNDE VE PANDEMİ SIRASINDA NUTRİSYONEL RİKETS İNSİDANSI, KLİNİK VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/11-239						
Prof. Dr. Ayşe KARAMAN	Çocuk Cerrahisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Dr. Öğret. Üyesi Hülya ŞİRİN	Halk Sağlığı	ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Fatma Nur ÖZ	Çocuk Enfeksiyon	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Semanur ÖZDEL	Çocuk Romatoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Leyla AYDIN	Fizyoloji	ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Uzm. Dr. Emine POLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Uzm. Dr. Murat BÜYÜKŞEKERCİ	Farmakoloji	ANKARA MESLEKİ VE ÇEVRESEL HASTALIKLARI HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Ali Ömür GÜLTEKİN	Avukat	ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐
Kenan AKSİN	Sivil Savunma Sorumlusu	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

Ek-2. HASTA TAKİP FORMU

Olgu Takip Formu:

Hasta Adı:

Dosya No:

Cinsiyet:

Uyruğu:

Tanı Yaşı(Yıl-Ay):

Tanı Alma Zamanı:

Tanı Anında Boy Persentili:

Tanı Anında Ağırlıkpersentili:

Başvuru Nedeni:

D Vitamini Proflaksisi Alma Durumu:

Proflaksi Aldı İse Düzenli Alıp Almadığı:

Proflaksi Preparat Adı:

Proflaksi Dozu:

Anne Sütü Alma Durumu:

Vitamin D Düzeyi:

Serum Ca Düzeyi:

Serum P Düzeyi:

PTH Düzeyi:

ALP Düzeyi:

Görüntüleme Yapılıp Yapılmadığı:

Yapıldı İse Grafi Bulgusu:

Kalsiyum Tedavisi Alma Durumu:

Aldı İse Alma Şekli:

Aldı İse Dozu:

Başlanan D Vitamini Süresi:

Dozu:

Kontrole Gelme Durumu:

Biyokimyasal düzelme zamanı:

9. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı – Soyadı : Büşra ŞAHİNER ÇALIŞKANER
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu :
Medeni durumu :
İletişim adresi ve telefonu :
Yabancı dili : İngilizce

II. Eğitimi

SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi – Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık
Eğitimi (2018-2022)
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012-2018)
Konya Meram Fen Lisesi (2008-2012)
Seydişehir Merkez İlköğretim Okulu (2000-2008)

III. Ünvanları

Tıp doktoru (2018)

IV. Mesleki Deneyimi

T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Asistan Doktor (Aralık
2018-halen)
T.C Sağlık Bakanlığı Konya Bozkır Devlet Hastanesi / Pratisyen Hekim / (Eylül
2018- Aralık 2018)

V. Bilimsel Etkinlikleri

Pediyatrik EKG kursu (28 Mayıs 2021)

Neonatal Resüsitasyon Programı Kursu (Şubat 2020)

Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi (21-23 Şubat 2021)

Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Sempozyumu (18-19 Mart 2022)

Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu (13-14 Nisan 2022)

Vakalarla Çocuklarda Nörolojik Aciller Kursu (12 Haziran 2022)

